



## IL-32表达与食管鳞癌放疗后预后的关系

马志宇, 郭加友, 董振, 郭嘉漪, 程贝贝, 马建新

引用本文:

马志宇, 郭加友, 董振, 等. IL-32表达与食管鳞癌放疗后预后的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(5): 595-598.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.009>

---

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 食管鳞癌组织中乳腺癌扩增基因1的表达及临床意义

Expression of AIB1 protein in esophageal squamous cell carcinoma, and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2017, 42(4): 424-426 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.04.002>

### STC2蛋白在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系

Expression of STC2 protein in endometrial cancer and its relationship with prognosis

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1384-1386, 1391 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.018>

### 替吉奥同步化疗联合放疗治疗老年食管癌的临床疗效分析

Clinical effect analysis of tegafur/gimeracil/oteracil concurrent chemotherapy combined with radiotherapy in the treatment of esophageal cancer in elderly patient

蚌埠医学院学报. 2020, 45(7): 871-875 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.07.008>

### Survivin蛋白在食管鳞癌和肺鳞癌的表达异同探讨

The expression of survivin protein in lung and esophageal squamous cell carcinoma

蚌埠医学院学报. 2015, 40(1): 26-29 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.01.008>

### WWOX与ERK1在食管鳞状细胞癌中表达及其临床病理意义

Expression levels of WWOX and ERK1 in esophageal squamous cell carcinoma, and their clinicopathologic significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1313-1316 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.001>

# IL-32 表达与食管鳞癌放疗后预后的关系

马志宇, 郭加友, 董 振, 郭嘉漪, 程贝贝, 马建新

**[摘要]** 目的:探讨白细胞介素(IL)-32 在食管鳞癌组织中的表达及其与放疗后预后的关系。方法:回顾性分析食管鳞癌病人 95 例的临床资料,采用免疫组织化学法检测病人食管鳞癌组织中 IL-32 表达,按照 IL-32 表达情况分为 IL-32 高表达组 41 例和低表达组 54 例,比较 2 组病人相关临床特征及预后情况。结果:IL-32 高表达组与低表达组病人性别、年龄、肿瘤位置、是否合并化疗差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 2 组肿瘤分化程度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存分析显示,2 组预后差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Cox 多因素分析显示,合并化疗和 IL-32 高表达是食管鳞癌放疗病人预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。结论:IL-32 高表达是中期食管鳞癌放疗后预后的独立影响因素。

**[关键词]** 食管肿瘤;白细胞介素-32;放疗;预后

[中图分类号] R 735.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.009

## Relationship between IL-32 expression and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma after radiotherapy

MA Zhi-yu, GUO Jia-you, DONG Zhen, GUO Jia-yi, CHENG Bei-bei, MA Jian-xin

(Department of Radiotherapy, Lianyungang Oriental Hospital Affiliated to Bengbu Medical College, Lianyungang Jiangsu 222042, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression level of interleukin (IL)-32 in esophageal squamous cell carcinoma, and its relationship with the curative effects after radiotherapy. **Methods:** The clinical data of 95 patients with esophageal squamous cell carcinoma were retrospectively analyzed. The expression levels of IL-32 in patients with esophageal squamous cell carcinoma were detected using immunohistochemistry. According to the expression level of IL-32, the patients were divided into the high expression group (41 cases) and low expression group (54 cases). The clinical features and prognosis were compared between two groups. **Results:** There was no statistical significance in the gender, age, tumor location and chemotherapy between two groups ( $P > 0.05$ ), while the difference of the tumor differentiation degree between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of Kaplan-Meier survival analysis showed that the difference of the prognosis between two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of Cox multivariate analysis showed that the combined chemotherapy and high expression of IL-32 were the independent influencing factors of prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The high expression of IL-32 is an independent risk factor of prognosis in patients with intermediate esophageal squamous cell carcinoma after radiotherapy.

**[Key words]** esophageal neoplasm; interleukin-32; radiotherapy; prognosis

食管癌在中国的发病率居于世界前列<sup>[1]</sup>。其中食管鳞癌的新发病例数约占世界新发食管癌总数的 53%<sup>[2]</sup>。目前放疗是临床上食管癌综合治疗的关键手段之一,主要包括术前放疗、同步放化疗,但是食管癌病人的 5 年存活率仅为 15% ~ 25%<sup>[3]</sup>。大量饮酒和吸烟及其协同作用是食管癌的主要危险因素<sup>[1]</sup>。此外,肿瘤与炎症之间存在一定联系<sup>[4]</sup>。2005 年, KIM 等<sup>[5]</sup>首次正式报道了一种新的促炎症因子 - 自然杀伤细胞转录物 4 的基因产物,并命名

为白细胞介素(interleukin, IL)-32。近年有研究<sup>[6-11]</sup>表明,IL-32 表达的高低与肿瘤细胞凋亡、转移、侵袭存在一定关系,甚至抑制肿瘤生长,但这种关系在不同的肿瘤中存在差异,并且对预后也产生不同的影响。基于此,本研究通过免疫组织化学法检测 95 例食管鳞癌病人肿瘤组织,了解 IL-32 在食管鳞癌组织中的表达情况,探讨病人 IL-32 与放疗预后关系。现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月连云港东方医院及连云港市第二人民医院收治的食管鳞癌病人 95 例。纳入标准:确诊为食管鳞癌病人,行根治性放射治疗,临床病理信息完整。所有病人均行食管镜活检,经病理诊断确诊为鳞癌,并在放

[收稿日期] 2020-02-26 [修回日期] 2020-10-24

[基金项目] 江苏省卫生计生委面上科研课题(H201671)

[作者单位] 蚌埠医学院附属连云港市东方医院 放疗科,江苏 连云港 222042

[作者简介] 马志宇(1986-),男,硕士研究生。

[通信作者] 马建新,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: mxj3416@163.com

疗前行胸部 CT,腹部及锁骨上彩超等基线检查。其中男 66 例,女 29 例;年龄 39 ~ 83 岁;肿瘤位置:胸上段 19 例,胸中段 42 例,胸下段 34 例;根据 UICC/AJCC 第七版食管癌 TNM 分期标准:Ⅱ期 49 例,Ⅲ期 46 例;淋巴结转移阳性 36 例,阴性 59 例;中-高分化 60 例,低分化 35 例。其中行单纯放射治疗 40 例,行同步放化疗 55 例(化疗方案为以铂类为基础的联合化疗或多西他赛单药化疗)。

1.2 放疗方法 所有病人均行 6 mV 高能 X 线放射治疗。食管病灶区域放射治疗为 60 ~ 66 Gy,各段相应淋巴结引流区域放射治疗为 50 Gy。单次剂量为 2 Gy,每天 1 次,每周 5 次。危及器官控制剂量:肺 V20 ≤ 30%, V30 ≤ 20%;心脏 V40 ≤ 40%;脊髓最大剂量 < 45 Gy。

1.3 观察指标 采用免疫组织化学法检测病人食管鳞癌组织中 IL-32 表达。兔抗人 IL-32 多克隆抗体购自美国 Proteintech 公司,免疫组织化学染色试剂盒购自武汉 Servicebio 公司。严格按照试剂说明完成实验。组织切片使用二甲苯、各浓度乙醇梯度脱蜡,使用柠檬酸钠-EDTA 抗原修复液修复。3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 10 min 阻断内源性过氧化物酶,BSA 血清封闭 30 min。加入稀释的兔抗 IL-32 抗体孵育,4 °C 过夜,选择相应的二抗室温孵育 2 h,DAB 显色,苏木精复染,脱水、透明、封片,显微镜采集图像并进行数据分析。以细胞质呈现黄色或棕黄色颗粒为 IL-32 阳性细胞,400 倍显微镜下观察并对阳性细胞和所有细胞数进行计数,根据细胞染色程度和阳性细胞相对总细胞百分比,对染色结果进行半定量分析。细胞染色程度:0 分为无色或淡蓝色无颗粒,1 分为浅黄色颗粒,2 分为较多棕黄色颗粒,3 分为大量棕黄色或深棕色颗粒。每张切片阳性细胞占总细胞百分比:0 分为 < 5%,1 分为 5% ~ < 25%,2 分为 25% ~ < 50%,3 分为 50% ~ < 75%,4 分为 ≥ 75%。两项评分乘积 < 4 分计为阴性,其余计为阳性。

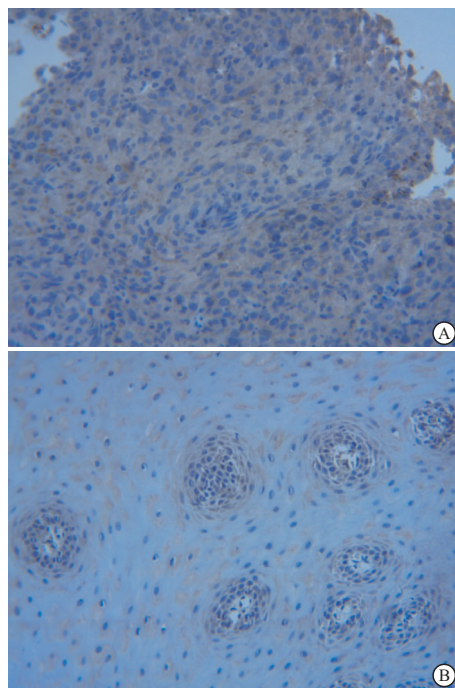
1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验、Kaplan-Meier 生存分析、log-rank 检验和 Cox 比例风险回归模型。

## 2 结果

### 2.1 IL-32 高表达与低表达病人的相关特征比较

95 例中 IL-32 低表达 54 例(56.84%),高表达 41 例(43.16%)。高表达组与低表达组病人性别、年龄、肿瘤位置、是否合并化疗差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 2 组肿瘤分化程度差异有统计学意义( $P$

< 0.05)(见图 1、表 1)。



A: 低表达; B: 高表达  
图1 食管鳞癌组织中 IL-32 表达

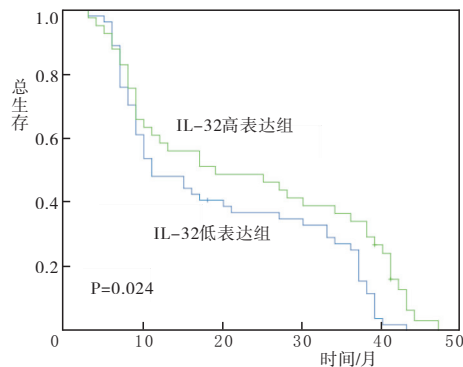


图2 IL-32 高表达与低表达组食管鳞癌放疗病人生存曲线

2.2 IL-32 与预后影响因素分析 Kaplan-Meier 生存分析显示,IL-32 高表达组与 IL-32 低表达组预后差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图 2)。Cox 多因素分析显示,合并化疗和 IL-32 高表达是食管鳞癌放疗病人预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )(见表 2)。

## 3 讨论

25% 的上皮源性肿瘤由慢性感染或者慢性炎症导致<sup>[12]</sup>。作为一种新的促炎症因子,IL-32 基因位于人类染色体 16p13.3 上。IL-32 有 9 种可变剪接的亚型,分别为 IL-32 $\alpha$ 、IL-32 $\beta$ 、IL-32 $\gamma$ 、IL-32 $\delta$ 、IL-32 $\epsilon$ 、IL-32 $\zeta$ 、IL-32 $\eta$ 、IL-32 $\theta$ 、IL-32small。就分子量及

对细胞作用而言,IL-32 $\gamma$  是最大最有效的亚型<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>表明,IL-32 的结构呈现典型的  $\alpha$ -螺旋,类似于黏附酶的黏附靶区(FAT),而这是整合素结合后的重要信号传导介质。所以因 IL-32 类似于 FAT 的结构,其可能成为 FAT 活化的天然调节因子。

IL-32 通过对许多癌症细胞的代谢和调亡产生不同作用而影响肿瘤进展。本研究结果显示,IL-32 高表达组与 IL-32 低表达组预后差异有统计学意义,IL-32 高表达是食管鳞癌放疗病人预后的独立影响因素。提示 IL-32 高表达病人放疗后预后优于 IL-32 低表达者。而 DONNEM 等<sup>[8]</sup>在肾透明细胞癌的研究中发现,IL-32 过表达与高复发率呈正相关关系,与无病生存率和总生存率呈负相关关系。不过有研究<sup>[15]</sup>发现,在人 IL-32 $\gamma$  过表达转基因小鼠模

型中,IL-32 $\gamma$  会通过抑制持续激活的 NF- $\kappa$ B 和信号转导和转录激活因子(STAT)3 来抑制体外和体内黑素瘤和结肠癌肿瘤生长。STAT3 是 STAT 蛋白家族的主要成员和重要的核转录因子。STAT3 目前被认为是增加放射敏感性的关键基因,抑制 STAT3/HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路可以逆转食管癌细胞的放射抵抗<sup>[16-17]</sup>。因此,有理由认为高表达的 IL-32 可能通过抑制 STAT3 信号通路增强食管癌放疗效果,继而影响食管癌预后。同时本研究结果也显示,合并化疗是食管鳞癌放疗病人预后的独立影响因素。有研究<sup>[18]</sup>表明,不同亚型的急性白血病血清中 IL-32 表达程度不同。化疗与 IL-32 亦可能发生协同作用,增加化疗效果,延长病人总生存时间。

表 1 不同临床病理特征病人的 IL-32 表达(n)

临床特征	男	女	年龄/岁		肿瘤位置			分化程度		合并化疗		TNM 分期/期		淋巴结转移	
			<65	≥65	胸上段	胸中段	胸下段	中-高	低	否	是	II	III	阴性	阳性
低表达	40	14	15	39	14	25	15	29	25	24	30	25	29	33	21
高表达	26	15	16	25	5	17	19	31	10	16	25	24	17	26	15
$\chi^2$	1.25		1.34		4.56			4.8		0.28		1.4		0.05	
P	>0.05		>0.05		>0.05			<0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

表 2 食管鳞癌放疗病人预后影响因素的 Cox 回归分析

指标	B	SE	OR(95% CI)	P
是否放化疗	0.452	0.216	0.637(0.417~0.972)	<0.05
分化程度	0.320	0.225	1.377(0.886~2.140)	>0.05
性别	0.149	0.230	0.862(0.549~1.351)	>0.05
年龄	0.242	0.237	1.273(0.800~2.026)	>0.05
IL-32	0.486	0.235	0.615(0.388~0.974)	<0.05

综上,IL-32 高表达是中期食管鳞癌放疗后预后的独立影响因素,IL-32 可能作为一种新的治疗靶点,为食管鳞癌的治疗提供新的方法。但本研究属于回顾性研究,且总样本量较少,仍需要开展大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证。未来还需进一步阐明 IL-32 及各种亚型对食管鳞癌细胞放疗作用的分子机制。

#### [参 考 文 献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394.

[2] ARNOLD M, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. Global incidence of esophageal cancer by histological subtype in 2012[J]. Gut, 2015, 64(3): 381.

[3] ENZINGER PC, MAYER RJ. Esophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(23): 2241.

[4] GRIVENNIKOV SI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883.

[5] KIM S, HAN S, AZAM T, et al. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF- $\alpha$ [J]. Immunity, 2005, 22(1): 131.

[6] HEINHUIS B, PLANTINGA TS, SEMANGO G, et al. Alternatively spliced isoforms of IL-32 differentially influence cell death pathways in cancer cell lines[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(2): 197.

[7] LEE YS, KIM KC, MONGRE RK, et al. IL-32 $\gamma$  suppresses lung cancer stem cell growth via inhibition of ITGAV-mediated STAT5 pathway[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 506.

[8] DONNEM T, HU J, FERGUSON M, et al. Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? [J]. Cancer Med, 2013, 2(4): 427.

[9] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646.

[10] YUN J, PARK MH, SON DJ, et al. IL-32 gamma reduces lung tumor development through upregulation of TIMP-3 overexpression and hypomethylation[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 306.

[11] BHAT S, GARDI N, HAKE S, et al. Impact of intra-tumoral IL17A and IL32 gene expression on T cell responses and lymph node status in breast cancer patients[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(9): 1745.

[12] HONG JT, SON DJ, LEE CK, et al. Interleukin 32, inflammation and cancer[J]. Pharmacol Therapeut, 2017, 174: 127.



## 2型糖尿病病人血清趋化素水平与腹型肥胖及大血管病变的关系

贾笑迪,裴晓艳,汪琼,于磊,庄兰良,金国玺

**[摘要]** **目的:**探讨2型糖尿病(T2DM)病人血清趋化素水平与动脉粥样硬化发生发展的关系。**方法:**选取T2DM病人117例,根据颈动脉内中膜厚度(CIMT)分组,分为CIMT正常组55例和CIMT增厚组62例;根据内脏脂肪面积(VFA)分组,分为腹型肥胖组49例和非腹型肥胖组68例。所有研究对象记录体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP);检测空腹血糖(FBS)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、C反应蛋白(CRP)等;采用酶联免疫吸附法测定血清趋化素浓度,采用生物电阻抗测试法测量腹部内脏脂肪面积(VFA)和腹部皮下脂肪面积(SFA)。比较2组之间观察指标的差异,Pearson相关分析血清趋化素水平与各观察指标的相关性,二元logistics回归分析VFA、CIMT增厚的相关因素。**结果:**与CIMT正常组比较,CIMT增厚组TC、TG、FINS、HOMA-IR、DBP、SBP、VFA、趋化素、SFA均升高( $P < 0.01$ );与非腹型肥胖组比较,腹型肥胖组TC、TG、HOMA-IR、DBP、SBP、SFA、趋化素、CIMT均升高( $P < 0.05$ )。相关分析结果显示,T2DM病人血清趋化素与SBP、DBP、TC、TG、BMI、FINS、HOMA-IR、VFA、SFA、CIMT均呈正相关关系( $r = 0.277, 0.303, 0.295, 0.299, 0.567, 0.317, 0.380, 0.795, 0.903, 0.565, P < 0.01$ )。二元logistic回归分析结果显示,VFA、趋化素、FINS、SFA是CIMT的影响因素( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ );趋化素、SFA、HOMA-IR、CIMT是VFA的独立影响因素( $P < 0.05$ )。**结论:**趋化素能够促进T2DM病人CIMT增厚,是一种危险因素,参与T2DM病人动脉粥样硬化的发生、发展。

**[关键词]** 2型糖尿病;趋化素;颈动脉内膜中层厚度;内脏脂肪面积

**[中图分类号]** R 587.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.010

### Relationship among serum chemerin level, abdominal obesity and diabetic macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

JIA Xiao-di, PEI Xiao-yan, WANG Qiong, YU Lei, ZHUANG Lan-gen, JIN Guo-xi

(Department of Endocrinology, Standardized Metabolic Disease Control Center,

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract] Objective:** To explore the relationship between serum chemerin level in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the development and progression of atherosclerosis. **Methods:** A total of 117 T2DM patients were selected. Based on carotid intima-media thickness (CIMT), they were divided into CIMT normal group ( $n = 55$ ) and CIMT thickening group ( $n = 62$ ). Based on visceral fat area (VFA), all the patients were divided into was divided into the abdominal obesity group ( $n = 49$ ), and non-abdominal obesity group ( $n = 68$ ). All study subjects had been recorded including their body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP). Moreover, fasting blood glucose (FBS), fasting insulin (FINS), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein-cholesterol

**[收稿日期]** 2020-11-30 **[修回日期]** 2021-04-28

**[基金项目]** 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0353)

**[作者单位]** 蚌埠医学院第一附属医院 内分泌科, 标准化代谢病控制中心(MMC), 安徽 蚌埠 233004

**[作者简介]** 贾笑迪(1994-),女,硕士研究生。

**[通信作者]** 金国玺, 硕士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: jyzyjz1999@163.com

[13] JOOSTEN LA, HEINHUIS B, NETEA MG, *et al.* Novel insights into the biology of interleukin-32[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(20):3883.

[14] HEINHUIS B, KOENDERS MI, VANDENBERG WB, *et al.* Interleukin 32(IL-32) contains a typical  $\alpha$ -helix bundle structure that resembles focal adhesion targeting region of focal adhesion kinase-1[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(8):5733.

[15] OH JH, CHO MC, KIM JH, *et al.* IL-32 $\gamma$  inhibits cancer cell growth through inactivation of NF- $\kappa$ B and STAT3 signals[J]. *Oncogene*, 2011, 30(30):3345.

[16] WANG M, MENG B, LIU Y, *et al.* MiR-124 inhibits growth and

enhances radiation-induced apoptosis in non-small cell lung cancer by inhibiting STAT3[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5):2017.

[17] ZHANG Q, ZHANG C, HE J, *et al.* STAT3 inhibitor static enhances radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(3):2135.

[18] 袁宁, 吴佺, 侯佩强, 等. 急性白血病患者血清中 IL-32 的表达及其临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10):868.

(本文编辑 卢玉清)