

血清和尿液白细胞介素 17 (IL-17) 对膀胱癌预测诊断的临床研究

龚小安¹, 杨院兵¹, 欧阳晨思²

1 丰城市人民医院, 泌尿外科, 江西省宜春市, 331104

2 宜春市人民医院, 泌尿外科, 江西省宜春市, 336000

【摘要】目的: 探讨血液和尿液白细胞介素 17 (IL-17) 的表达水平对膀胱癌预测的影响。

方法: 本研究人群为 2022 年 3 月至 2023 年 10 月在我院诊断的膀胱癌患者纳入为实验组, 以我院同时期体检的健康人群纳入为对照组。比较两组患者的血液和尿液 IL-17 水平进行分析。

结果: 共纳入实验组患者 31 例, 健康对照组 34 例。实验组患者的血液和尿液的 IL-17 均高于健康对照组, 差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。此外, 当检测血清和尿液样本之间的差异时, 发现血清中的差异明显更高。

结论: 白介素-17 是预测膀胱癌疾病发生和进展有效的免疫标记物。

【关键词】: 白介素-17; 膀胱癌; 标记物; 疾病进展。

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目(202312248).

1. 前言

膀胱癌是一个全球性的健康问题，也是全球第九大最常见的癌症，几乎占有泌尿系统恶性肿瘤的三分之二^[1]。根据它们扩散到膀胱壁的程度来分类为非肌肉浸润性膀胱癌（浅表）和肌肉浸润性膀胱癌^[2]。

尽管进行了严格的局部和全身治疗，但肌肉浸润性膀胱癌与复发风险高和整体预后差有关。即使在根治性膀胱切除术后，肌肉浸润性膀胱癌患者的5年死亡率仍保持在50%-70%左右^[3]。

白细胞介素（interleukin, IL）17由T辅助细胞17产生，对免疫系统的细胞具有强烈的作用，在免疫介导疾病的发病机制中起着重要作用，包括自身免疫性疾病和癌症^[4]。IL-17是一种促炎细胞因子，对抗肿瘤免疫反应具有关键的调节作用。Th17作为CD4+细胞的一种亚型，释放细胞因子IL-17，IL-17在先天性和适应性免疫系统中起着关键作用。IL-17家族的两个最重要的亚型，IL-17A和IL-17F，通过产生各种促炎介质来发挥作用，如趋化因子、金属蛋白酶和细胞因子^[5]。已发现Th17细胞在膀胱癌症患者的肿瘤组织中占主导地位，Th17细胞和Treg细胞之间的失衡与疾病的发生或发展有关。IL-17是一种促炎细胞因子，被认为是最有效的抗癌细胞因子之一。尽管如此，一些研究表明，这种细胞因子的肿瘤启动子活性在膀胱癌症的发生和发展中起着特别重要的作用^[6]。一些研究表明，IL-17在癌症的病理生理学中发挥着复杂的作用，从肿瘤发生、增殖、血管生成和转移到适应肿瘤赋予自身免疫和化疗耐药性的能力。鉴于上述问题，本研究旨在测量癌症患者血清和尿液中IL-17的定量水平。

2. 方法

2.1 研究对象

本研究人群为2022年3月至2023年10月在宜春市人民医院和丰城市人民医院就诊的膀胱癌患者，通过膀胱镜病理活检诊断明确。同时以在我院同时期体检的健康人群纳入为对照组。

2.2 纳入标准和排除标准

建立相关纳入标准和排除标准。纳入标准如下：（1）年龄位于18-90岁之间；（2）病理结果证实为移行细胞癌。排除标准：（1）合并其他肿瘤疾病；（2）急、慢性尿路感染；（3）非肿瘤患者引起的血尿；（4）有血液出血性疾病；（5）

缺乏随访复诊资料的患者。

2.3 酶联免疫吸附法测定血清和尿液中 IL-17 水平

在真空凝胶管中收集了总共 5 mL 的外周血样本，并在无菌杯中收集了患者和对照组的尿液样本（50 mL），离心以获得血清和沉淀尿液，然后储存在-35°C 下，用于酶联免疫吸附试验（ELISA）的血清学研究。血清和尿液 IL-17 浓度通过特定的商业试剂盒、夹心酶联免疫吸附试验（美国 Bio Sources 提供的 IL-17 ELISA 试剂盒）进行估算。使用 ELISA 阅读器在 450nm 下测量测定。

2.4 统计分析

数据在 SPSS 软件（版本 17.0）中进行分析。定性数据以频率和百分比的形式呈现，而定量数据则以平均值±标准差、中位数以及最小值和最大值的形式显示。为了检验定量数据分布的正态性，使用了 Kolmogorov-Smirnov 和 Shapiro-Wilk 检验。为了调查定性变量之间任何观察到的关联的统计意义，使用了卡方检验。此外，使用 Mann-Whitney U 检验、Wilcoxon 符号秩检验和 Kruskal-Wallis 检验来评估定量变量之间是否存在显著的统计差异。

3. 结果

本研究对 31 例膀胱癌患者及 34 例健康人群进行了病例对照研究，其中 22 例为非肌层浸润性膀胱癌，9 例为肌层浸润性癌（8 例为膀胱癌新发病例，1 例为复发病例）。我们首先比较了 2 组患者一般资料如年龄、性别、体重指数及有无吸烟史，结果显示上述指标在两组中有显著差异，如表 1 所示。

表 1 一般资料在两组间的差异分析

变量	实验组(n=31)	健康对照组(n=34)	P 值
年龄, 岁	58.71±10.72	59.94±10.06	0.722
性别, 男性/女性	19/13	21/23	0.491
体重指数, kg/m ²	20.63±2.85	21.24±2.96	0.386
吸烟史, 有/无	12/19	14/20	0.653

研究进一步检测两组患者的血液和尿液 IL-17 的表达水平，结果显示实验组患者的血液和尿液的 IL-17 均高于健康对照组，差异具有统计学意义（表 2）。此外，当检测血清和尿液样本之间的差异时，发现血清中的差异明显更高。

表 2 两组白细胞介素-17 水平及其血清和尿液水平的差异

变量	实验组(n=31)	健康对照组(n=34)	P 值
血清 IL-17, pg/mL	26.12±5.52	17.24±5.69	<0.05
尿液 IL-17, pg/mL	1.81±0.64	0.55±0.47	<0.05

将实验组 31 例患者根据有无肌层浸润分为浸润组(n=9)和非浸润组 (n=22), 进一步比较膀胱癌疾病阶段血清和尿液样本中 IL-17 水平的差异, 表 3 显示, 浸润组患者的血清和尿液 IL-17 水平明显较高 (表 3)。

表 3 不同疾病阶段血清和尿液中白细胞介素-17 水平的差异

变量	浸润组(n=9)	非浸润组(n=22)	P 值
血清 IL-17, pg/mL	38.47±9.19	17.18±4.33	<0.05
尿液 IL-17, pg/mL	2.92±0.82	1.41±0.54	<0.05

4. 讨论

IL-17 作为许多细胞类型的促炎关键, 其中髓系细胞和间充质细胞可以为炎症单核细胞募集细胞因子和趋化因子的分泌诱导^[5]。此外, 大量证据表明, IL-17 显著引起血管生成和肿瘤生长, 表明 IL-17 在肿瘤促进中的重要作用^[7]。

患者和对照组在性别、年龄和吸烟方面没有显著差异, 因此可以比较两组之间的差异。关于两组之间血清和尿液 IL-17 水平的差异, 发现患者的水平明显更高。这与 Fattahi S^[8]的一项研究结果一致, 该研究记录了对照组中膀胱癌症组织中的 IL-17 高于非膀胱癌症组织。此外, 血清中的水平高于尿液中的水平; 然而, 这两个水平之间存在显著的正相关关系 ($r=59.8\%$), 这是由于其血清水平随尿液排泄而增加。这与 Baharlou^[9]的一项研究结果一致, Baharlou 研究了这种与其他癌症的关系, 由于 IL-17 是一种炎症细胞因子, 它在癌症过程中显著增加。

此外, 随着肌肉癌症的侵袭性, 其血清水平显著升高, 这与此事实一致。因此, 当它在血清中的水平增加时, 它在尿液中也会增加。这些海拔高度不随年龄变化, 这项研究未能诊断出不同年龄组之间的任何差异。这与 De Angulo^[10]的一项研究结果不一致, 该研究记录了年龄的增加与包括 IL-17 在内的促炎细胞因子的升高有关。这可能是由于与伊朗人相比, 西方国家的人的预期寿命更长。

既往的研究表明吸烟与白细胞介素 17 水平的有关联^[11]。该研究表明吸烟者中 IL-17 的表达增加。这可以归因于研究人群的不同习惯，因为有些人除了吸烟外还对酒精上瘾。当考虑复发时，也发现了同样的发现。

该研究结果可以发现，IL-17 可以被视为评估某些血清和尿液细胞因子水平的生物标志物，作为预测膀胱癌症的非侵入性诊断工具。与对照组相比，患者的血清和尿液中细胞因子水平升高；此外，患者血清中的水平高于尿液。此外，肌肉浸润性膀胱癌症的血清水平显著升高。

参考文献

1. Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 24;57(8):749.
2. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, Lotan Y, Meeks JJ, Michalski JM, Morgan TM, Quale DZ, Rosenberg JE, Zietman AL, Holzbeierlein JM. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):552-559.
3. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Sep;70(5):404-423.
4. Meyer A, Parmar PJ, Shahrara S. Significance of IL-7 and IL-7R in RA and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2022 Jul;21(7):103120.
5. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol*. 2018 Aug 2;9:1682.
6. Fattahi S, Karimi M, Ghatreh-Samani M, Taheri F, Shirzad H, Mohammad Alibeigi F, Anjomshoa M, Bagheri N. Correlation between aryl hydrocarbon receptor and IL-17⁺ and Foxp3⁺ T-cell infiltration in bladder cancer. *Int J Exp Pathol*. 2021 Dec;102(6):249-259.
7. Guallar-Garrido S, Campo-Pérez V, Pérez-Trujillo M, Cabrera C, Senserrich J, Sánchez-Chardi A, Rabanal RM, Gómez-Mora E, Noguera-Ortega E, Luquin M, Julián E. Mycobacterial surface characters remodeled by growth conditions drive different tumor-infiltrating cells and systemic IFN- γ /IL-17 release in bladder cancer treatment. *Oncoimmunology*. 2022 Mar 23;11(1):2051845.
8. Fattahi S, Karimi M, Ghatreh-Samani M, Taheri F, Shirzad H, Mohammad Alibeigi F, Anjomshoa M, Bagheri N. Correlation between aryl hydrocarbon receptor and IL-17⁺ and Foxp3⁺ T-cell infiltration in bladder cancer. *Int J Exp Pathol*. 2021 Dec;102(6):249-259.
9. Baharlou R, Ahmadi Vasmehjani A, Dehghani A, Ghobadifar MA, Khoubaryari M. Reduced interleukin-17 and transforming growth factor Beta levels in peripheral blood as indicators for following the course of bladder cancer. *Immune Netw*. 2014 Jun;14(3):156-63.
10. De Angulo A, Faris R, Daniel B, Jolly C, deGraffenried L. Age-related increase in IL-17 activates pro-inflammatory signaling in prostate cells. *Prostate*. 2015 Apr 1;75(5):449-62.
11. Huang CC, Wang CH, Fu CH, Huang CC, Chang PH, Chen YW, Wu CC, Wu PW, Lee TJ. Association between cigarette smoking and interleukin-17A expression in nasal tissues of patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(47):e5432.

