

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.040>

外周血白介素-35与肿瘤相关性的Meta分析

陈相军¹, 吴青霞², 陈敏¹, 刘芳¹, 李念¹

(1. 四川大学华西医院, 成都 610041; 2. 四川大学公共管理学院, 成都 610021)

[摘要] 目的: 评价外周血白介素-35水平与肿瘤危险的相关性。方法: 计算机检索PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI和万方等数据库, 检索2015年1月15日以前公开发表的文献。采用RevMan5.2.2分析软件对其进行分析和评价。结果: 通过检索, 最终纳入5篇研究。Meta分析结果显示外周血白介素-35浓度在癌症患者和正常组之间无明显差别(MD =41.91; 95% CI, -6.33~90.15; P=0.09)。亚组分析也表明IL-35在白血病或其他癌症与正常对照组之间并无显著差异(MD =23.73; 95% CI, -15.63~63.09; P=0.24); (MD =60.00; 95% CI, -57.86~177.87; P=0.32)。性别研究分析表明, 男性癌症患者中的外周血IL-35浓度与女性患者之间并无显著差异(MD =-3.25, 95% CI, -8.39~1.88; P=0.21)。外周血IL-35在癌症淋巴结转移和无淋巴结转移病人中存在显著差异(MD =-23.18, 95% CI, -37.93~-8.43, P=0.002)。结论: 外周血IL-35浓度在癌症病人中并无显著相关性, 但是可以作为癌症淋巴结转移有无的一个预测指标。

[关键词] 白介素-35; 癌症; 外周血; Meta分析

Meta-analysis of association of circulation interleukin-35 with cancer

CHEN Xiangjun¹, WU Qingxia², CHEN Min¹, LIU Fang¹, LI Nian¹

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 2. Institute of Public Administration, Sichuan University, Chengdu 610021, China)

Abstract **Objective:** To review systematically the association of circulation interleukin 35 (IL-35) with cancer risk. **Methods:** The databases of PubMed, MEDLINE, EMBASE, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and WangFang up to Jan 15, 2015 were searched for relevant articles. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.2.2 software. **Results:** Total five studies were finally included into this meta-analysis. The results of meta-analysis shown that no association of circulation IL-35 level between cancer patients and controls (MD =41.91; 95% CI, -6.33~90.15; P=0.09). Subgroups analysis also shown that there were no significantly differences on IL-35 level between leukemia or other cancers and controls (MD =23.73, 95% CI, -15.63~63.09; P=0.24; MD =60.00, 95% CI, -57.86~177.87; P=0.32; respectively). Moreover, no associated to IL-35 between male and female patients (MD =-3.25, 95% CI, -8.39~1.88, P=0.21). However, there was a significantly difference on association between lymph node metastasis and no-lymph node metastasis (MD =-23.18, 95% CI, -37.93~-8.43, P=0.002). **Conclusion:** No association between cancer patients and controls, but it can be as a predictor for lymph node metastasis patients.

Keywords interleukin-35; cancer; circulation; Meta-analysis

收稿日期 (Date of reception): 2015-01-24

通信作者 (Corresponding author): 陈相军, Email: drchenxj@scu.edu.cn.

白介素35(interleukin-35, IL-35)是由Collison等^[1]于2007年第一次报道的新型抑炎性细胞因子,它主要有CD4⁺CD25⁺调节性T细胞分泌。IL-35通过表达于细胞上受体IL-35R发挥作用。人类很多肿瘤都可以产生IL-35,如黑色素瘤、B细胞淋巴瘤^[2]、食管癌、结肠癌、肝癌、肺癌和卵巢癌^[3-4]。IL-35对肿瘤的发生和发展都起着重要作用。肿瘤微环境中的Foxp3⁺调节性T细胞通过诱导分泌TGF- β , IL-10, IL-19等细胞因子,发挥免疫抑制的功能,促进肿瘤的生长和转移^[5-7]。

研究^[3]表明,IL-35的过量表达可以引起细胞凋亡的敏感性以及抑制肿瘤细胞的生长。但是,也有研究阐述了相反的观点。Wang等^[2]证明来源于肿瘤组织的IL-35通过增强骨髓细胞聚集和血管生成促进肿瘤的生长。但是,对于外周血中的IL-35浓度与肿瘤风险以及淋巴结转移的相关性的研究目前还存在争议。Wu等^[8]表明急性白血病患者外周血IL-35水平明显高于正常组和急性白血病缓解组。同时,IL-35浓度在白血病患者达到完全缓解后显著下降,表明IL-35可以作为白血病化疗效果的一个评价标准。另一研究^[9]也表明血清IL-35可以作为非小细胞肺癌患者的预后指标。但是,也有研究^[10]表明乳腺癌患者外周血IL-35水平明显低于正常对照组。

为此,本研究旨在相关临床研究的基础上,采用Meta分析方法对其进行分析和评价,以明确IL-35在肿瘤患者中的表达是否有差异,为进一步深入研究其在肿瘤发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计

国内外公开发表的关于IL-35与肿瘤相关性的病例-对照试验研究。文种不限。

1.1.2 研究对象

经病理组织证实的肿瘤患者,正常对照组。

1.1.3 干预措施

1)以讲座、个案、文摘、评述、综述和学位论文类型发表的文献;2)重复发表的文献;3)数据缺失的文献,包括经过与文章作者联系后,不能取得完整的数据。

1.1.4 结局指标

肿瘤外周血IL-35的数据,可直接或间接得到统计指标Mean Difference(MD)及其95% CI。

1.2 检索方法

计算机检索PubMed、MEDLINE、EMBASE、CNKI和万方等数据库2015年1月15日以前公开发表的文献。英文检索词包括:interleukin35、IL-35、tumor、cancer、carcinoma和neoplasma。中文检索词:白介素35、癌症和肿瘤,同时结合自由词及逻辑符、运算符等制定检索模式,并辅以文献追溯法查找相关文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

两位独立的研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入的研究。如果有争议,将经过讨论取得一致意见。数据提取内容包括第一作者、发表年限、样本量、年龄、淋巴结转移和随机分组情况等。采用Cochrane系统评价员手册5.2.2推荐的RCT的偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。

1.4 统计学处理

采用RevMan 5.2.2软件对纳入的数据进行Meta分析,连续变量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及其95%CI为效应量。若 $P \leq 0.01$, $I^2 \geq 50\%$,采用随机效应模型进行Meta分析;若 $P > 0.01$, $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过对数据库PubMed、EMBASE、MEDLINE、CNKI和万方的检索,我们初检出43篇相关文献,经后期的逐层筛选,最终纳入5篇文献^[8-12],其中英文文献4篇^[8-9,11-12],中文1篇^[10]。共涉及260例患者,178例正常对照组。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价

纳入研究的基本特征以及评价见表1和表2。

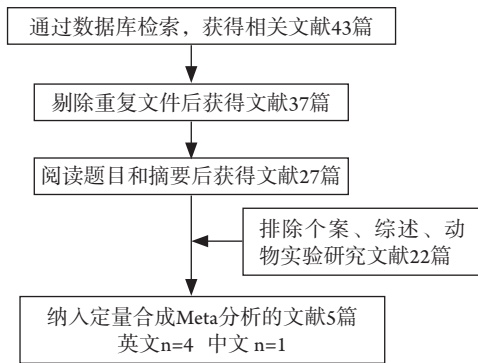


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Flow and results of selecting studies

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 The characteristic of studies

第一作者	出版年	肿瘤类型	国家	男/女	Number of LDM/(yes/no)	病人数	Mean	SD	对照人数	Mean	SD
Jin等 ^[11]	2014	胰腺癌	中国	-	11/21	32	134.53	32.45	32	14.26	6.56
Sun等 ^[12]	2014	白血病	中国	-	-	32	37.29	15.45	24	33.29	16.72
Gu等 ^[9]	2014	肺癌	中国	74/32	66/40	106	21.37	11.55	78	10.09	5.32
Wu等 ^[8]	2012	白血病	中国	27/28	-	55	107.4	39.44	24	63.23	21.67
李晓勇等 ^[10]	2014	乳腺癌	中国	-	27/18	35	-	-	20	125.6	13.8

“-”：数据缺失；LDM: lymph node metastasis。

表2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Quality assessment of studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结局数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
			研究者、受试者	结局测量者			
Jin等 ^[11]	不清楚	不清楚	双盲	不清楚	好	是	不清楚
Sun等 ^[12]	不清楚	不清楚	双盲	不清楚	好	是	不清楚
Gu等 ^[9]	不清楚	不清楚	双盲	不清楚	好	是	不清楚
Wu等 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	好	是	不清楚
李晓勇等 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	好	是	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 IL-35 与肿瘤风险的相关性

共4个研究^[8-9,11-12]阐述了IL-35水平在癌症患者和正常对照组之间的差异性。随机效应模型Meta分析结果显示外周血IL-35在肿瘤的病人与正常对照组之间并无显著差异(MD =41.91, 95% CI, -6.33~90.15; P=0.09)。亚组Meta分析显示IL-35在白血病或其他肿瘤中的水平与正常对照也无显著差异(MD =23.73, 95% CI, -15.63~63.09; P=0.24或MD =60.00, 95% CI, -57.86~177.87; P=0.24)(图2)。

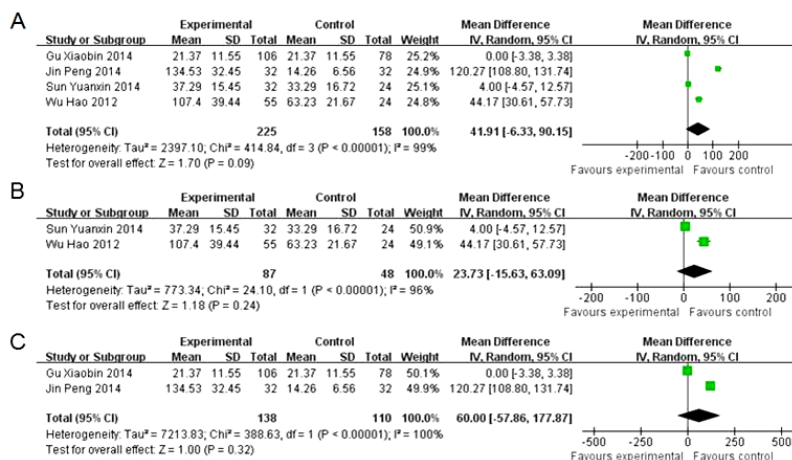


图2 白介素-35与肿瘤风险的相关性

Figure 2 The association of IL-35 with cancer risk

A: total cancers; B: leukemia; C: other cancers.

2.3.2 IL-35 与肿瘤淋巴结转移风险的相关性

本研究有3个研究^[9-11]报告了IL-35与肿瘤淋巴结转移风险的关系。随机效应模型结果表明, IL-35在无淋巴结转移的肿瘤患者中的水平高于淋巴结转移组, 两组之间具有统计学意义(MD = -23.18, 95% CI, -37.93~-8.43; P=0.002)(图3)。

2.3.3 IL-35 与性别的相关性

共有2个报告^[8-9]阐述了IL-35在不同性别之间的差异。Meta结果表明IL-35在男性肿瘤患者中的浓度与女性患者之间无显著差异(MD = -3.25, 95% CI, -8.39~1.88; P=0.21)(图4)偏差分析也表明IL-35在两组之间无显著偏差(图5)。

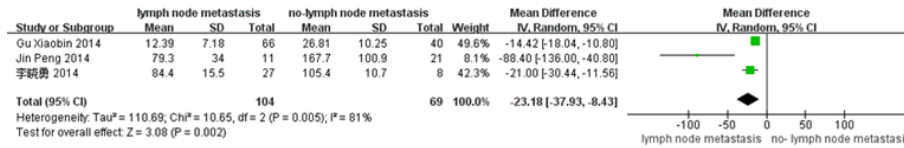


图3 白介素-35与肿瘤淋巴结转移风险的相关性

Figure 3 The association of IL-35 with lymph node metastasis risk

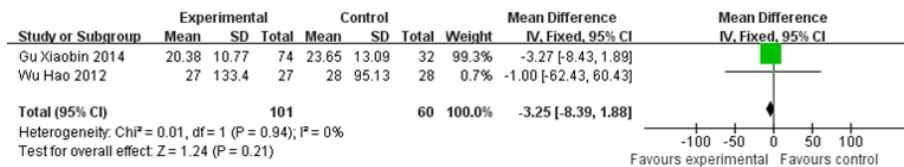


图4 白介素-35与性别的相关性

Figure 4 The association of IL-35 with gender

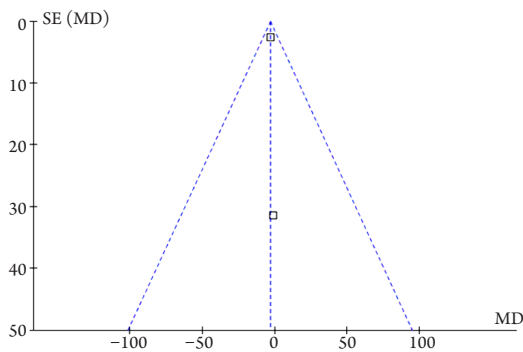


图5 白介素-35与性别相关性的偏差分析

Figure 5 The funnel plot of publication bias for the association of IL-35 with gender

3 讨论

据我们所致, 本研究是首次利用Meta方法对IL-35与肿瘤风险相关性的进行分析。本研究表明IL-35在肿瘤病人与正常对照组之间并无显著差异, 且与性别无关。但是在淋巴结转移和无淋巴结转移患者之间存在显著差异, 说明IL-35可以作为肿瘤病人淋巴结是否转移的一个潜在预测因素。

IL-35是一种抑炎性细胞因子, 由两个亚单位组成, 包括: p35和EBI3^[1]。IL-35的两个亚单位也是组成其他细胞因子的成分, 如: 白介素12(IL-

12)由p35和p40两个亚单位组成, 而EBI3可以和p28共同组成白介素27(IL-27)^[13]。Collision等人研究^[1]报道IL-35的两个亚单位p35和EBI3由小鼠Foxp3⁺T调节性细胞而不是活化的Teff细胞共分泌产生。但是也存在不同的声音。Bardel和Allan等^[14-15]证明人IL-35是由活化的Teff细胞和巨噬细胞, 而不是T调节性细胞产生。因此, 调节IL-35分泌的机制非常复杂, 也许和不同的疾病有关。先前的研究^[16]表明IL-35在移植物排斥反应和自身免疫性疾病中起着抗炎的作用。最近的研究^[3-4]也表明IL-35在肿瘤的发生、发展和预后方面起着重要作用, 其中主要集中在肿瘤细胞和肿瘤组织方面的研究。但是, 由于临床技能的娴熟程度不同以及获得肿瘤组织需要的技术难度大导致得到的结果不可靠, 需要更加方便且可靠的数据来源。血液是比较容易获得且更加容易分析, 因此, 血清IL-35浓度的测量更容易获得可靠的临床数据。Gu等的研究^[9]表明肿瘤患者血清IL-35表达水平明显高于普通对照组, 且与肿瘤的分期和淋巴结转移有关(P<0.001)。但是, 也有报道^[10]表明乳腺癌患者外周血IL-35水平明显低于正常健康人。基于目前IL-35作为肿瘤患者的独立预测因素还存在争议, 因此本研究对这些研究进行了相关Meta分析。

本Meta分析结果表明IL-35在肿瘤患者与正常

对照组之间并无显著差异,且与性别无关,淋巴结转移和无淋巴结转移患者之间的IL-35水平存在显著差异。T调节性细胞通过分泌IL-35细胞因子发挥负调控的作用,同时该细胞因子参与调节T调节性细胞的分化。随着肿瘤的发展,T调节性细胞水平不断增高,同时,IL-35的表达却显著下降。由于IL-35在不同肿瘤患者体内的差异性表达,可能导致了上述结果的出现。

但是,本系统研究仍存在一定的局限性,如:本研究只纳入了5篇随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究,纳入的研究和研究对象均较少。另外,纳入的各项研究所描述的结局指标不完全一致。且研究所纳入的研究主要来源于中、英文研究,这限制了纳入更多符合标准的相关研究。上述提示纳入研究存在不同程度的发表偏倚、选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚,这些因素都可能会影响本文研究成果的论证强度。同时,本文结论的异质性均较大($I^2 > 50\%$),甚至有 I^2 达到100%,虽有相关亚组分析,但异质性仍较大,这可能由于纳入研究的肿瘤种类不同造成的。后期我们将继续纳入合适的文献,以便得出更加合理的结论。

综上所述,本Meta分析结果表明IL-35可以作为肿瘤有无淋巴结转移的独立预测因素,但尚需开展更多大样本、多中心、高质量的RCT实验,更加全面地选择结局指标,深入评价IL-35在预测肿瘤风险的作用。

参考文献

- Collision LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- Wang Z, Liu JQ, Liu Z, et al. Tumor-derived IL-35 promotes tumor growth by enhancing myeloid cell accumulation and angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2415-2423.
- Long J, Zhang X, Wen M, et al. IL-35 over-expression increases apoptosis sensitivity and suppresses cell growth in human cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(1): 364-369.
- Zeng JC, Zhang Z, Li TY, et al. Assessing the role of IL-35 in colorectal cancer progression and prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(9): 1806-1816.
- Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, et al. A unique subset of CD4+CD25highFoxp3+ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4345-4354.
- Eller K, Wolf D, Huber JM, et al. IL-9 production by regulatory T cells recruits mast cells that are essential for regulatory T cell-induced immune suppression[J]. *J Immunol*, 2011, 186(1): 83-91.
- Liao KL, Bai XF, Friedman A. Mathematical modeling of Interleukin-35 promoting tumor growth and angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110126.
- Wu H, Li P, Shao N, et al. Aberrant expression of Treg-associated cytokine IL-35 along with IL-10 and TGF- β in acute myeloid leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(5): 1119-1123.
- Gu X, Tian T, Zhang B, et al. Elevated plasma interleukin-35 levels predict poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2651-2656.
- 李晓勇, 李建, 樊华, 等. Th17/Treg平衡失调及其相关因子在乳腺癌浸润转移的相关性研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(8): 89-92.
LI Xiaoyong, LI Jian, FAN Hua, et al. The Imbalance of Th17/Treg Cells and Related Cytokines in Breast Cancer and Its Relationship with Infiltration and Metastasis[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2014, 35(8): 89-92.
- Jin P, Ren H, Sun W, et al. Circulating IL-35 in pancreatic ductal adenocarcinoma patients[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(1): 29-33.
- Sun YX, Kong HL, Liu CF, et al. The imbalanced profile and clinical significance of T helper associated cytokines in bone marrow microenvironment of the patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(2): 113-118.
- Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells[J]. *Immunity*, 2002, 16(6): 779-790.
- Bardel E, Larousserie F, Charlot-Rabiega P, et al. Human CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells do not constitutively express IL-35[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 6898-6905.
- Allan SE, Song-Zhao GX, Abraham T, et al. Inducible reprogramming of human T cells into Treg cells by a conditionally active form of FOXP3[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(12): 3282-3289.
- Kochetkova I, Golden S, Holderness K, et al. IL-35 stimulation of CD39+ regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 7144-7153.

本文引用: 陈相军, 吴青霞, 陈敏, 刘芳, 李念. 外周血白介素-35与肿瘤相关性的Meta分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6): 1075-1079. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.040

Cite this article as: CHEN Xiangjun, WU Qingxia, CHEN Min, LIU Fang, LI Nian. Meta-analysis of association of circulation interleukin-35 with cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(6): 1075-1079. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.040