

IL-10 在宫颈癌发生发展中作用的研究进展

胡 嫚 综述,石 琨 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘 要:宫颈癌是女性好发的恶性肿瘤之一,目前认为与多种因素有关,而机体的免疫、微环境和基因因素在宫颈癌的发生发展中起决定作用。白细胞介素-10(IL-10)是一种具有免疫抑制作用的细胞因子,近年来大量研究显示 IL-10 抑制免疫反应,与人乳头状瘤病毒(HPV)相互作用促进宫颈癌的形成和发展,IL-10 部分基因型与宫颈癌存在着密切联系。该文就 IL-10 与宫颈癌的相关性进行综述。

主题词:白细胞介素-10(IL-10);宫颈肿瘤;人乳头状瘤病毒(HPV);基因多态性

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)11-0893-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B015

Progress of IL-10 in Cervical Carcinogenesis

HU Man,SHI Kun

(the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,Harbin 150001,China)

Abstract: Cervical cancer is one of the most common malignant tumor among women, many factors have been thought to be associated with it, however, the immune system, microenvironment and genetic factors play an important role in the occurrence and development of cervical cancer. IL-10 is a cytokine which can suppress immune function. Recently years, many reports have shown that IL-10 promotes cervical carcinogenesis via inhibiting immune response and interacting with HPV. In addition IL-10 gene polymorphisms confer additional risk for cervical cancer. Association of IL-10 with cervical cancer are reviewed.

Subject words: interleukin-10(IL-10); cervical neoplasms; HPV; gene polymorphisms

宫颈癌是女性恶性肿瘤中发病率仅次于乳腺癌的肿瘤,全世界范围内每年有 50 万人诊断为宫颈癌,25 万人死于该病^[1],其中 83% 的病例发生在发展中国家^[2],对女性的健康构成严重的威胁。吸烟、口服避孕药、性生活紊乱、多产及人乳头状瘤病毒(HPV)感染已经被认识到是宫颈癌发生的高危因素,而机体的免疫因素在宫颈癌发生发展中的作用逐渐被人们重视,免疫功能的失调与肿瘤的发生、发展及预后关系密切。白细胞介素(IL-10)属于 Th2 型细胞因子,具有多种生物学活性,在抗感染、自身免疫疾病及肿瘤免疫的治疗等方面有重要作用。

1 IL-10生物学效应

IL-10 能够抑制单核细胞、粒细胞、内皮细胞和

通讯作者:石琨,主任医师,教授,博士;哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科一病房,黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 246 号(150001);E-mail:shikun28@hotmail.com

收稿日期:2013-07-22;**修回日期:**2013-08-15

肥大细胞产生前炎症细胞因子,抑制 T 细胞产生 IL-2,抑制抗原特异性 T 细胞活化和产生细胞因子,抑制单核细胞表达 MHC II 类抗原和辅助刺激分子,抑制 Mo/Mu 细胞产生 NO,抑制 B 细胞增殖和产生抗体^[3]。Rodríguez 等^[4]利用免疫组化方法研究 63 例 CIN3 及宫颈癌患者宫颈活检组织发现 HLA-I 分子表达缺失或呈现弱表达,而 IL-10 的表达与 HLA-I 分子表达的下调具有显著的相关性,与之相反,IL-10 与 HLA-G 表达的上调相关,IL-10 通过影响免疫分子的表达造成宫颈免疫环境的破坏。IL-10 功能上的多效性及复杂性是由 IL-10 的受体(IL-10R)系统决定的,通过与靶细胞表面的特异性受体结合而发挥其生物学作用。IL-10R 至少由 γ 干扰素受体(IFNR)家族成员的两个亚单位组成。IL-10R1 是配体结合亚单位,由大多数造血细胞表达,通常诱导产生。IL-10R2 是 IL-10R 用于信号转导的辅助亚单位,表达于大多数细胞和组织,主要功能是募集 JAK 激酶(Tyk2)进入信号转导复合物中^[5]。

2 IL-10在临床治疗中的应用

在各种细胞、动物及患者水平, 试验性地使用 IL-10 治疗各种感染及免疫异常性疾病取得了良好的效果。早期就有人尝试性地使用 IL-10 治疗溃疡性结肠炎及克罗恩氏病, 肠镜检查显示 61% 使用人重组 IL-10 (rhIL-10) 的患者肠道状况有明显改善, 10% 左右的患者肠道状况恶化, 然而大多数患者产生了流感症状, 15%~30% 的患者血小板计数和血红蛋白明显降低^[6]。袁晨等^[7]研究 IL-10 在治疗炎症性肠病中的作用, 采用 IL-10 基因敲除小鼠建立小鼠结肠肠纤维化模型, 结果发现 IL-10 能够起到抗炎及抗纤维化的作用, 抑制肠纤维化的进展。同样有文献报道 IL-10 在治疗急性胰腺炎的实验研究中也具有重要的价值, 使用外源性 IL-10 治疗后急性胰腺炎模型小鼠除胰腺组织水肿外, 炎症、空泡样变性及坏死等表现均有显著改善, IL-10 能显著改善急性胰腺炎病情^[8]。Shi 等^[9]发现 IL-10 能够下调 1 型胶原蛋白(Col1)及 3 型胶原蛋白(Col3)的表达, 上调基质金属蛋白酶-1(MMP1)和基质金属蛋白酶-8(MMP8)的表达, 从而减少伤口瘢痕的产生。另外, 在治疗脓毒血症、哮喘、皮肤病、类风湿性关节炎、病毒性心肌炎等的实验性研究中 IL-10 同样起到了明显的效果。IL-10 与多种肿瘤如胃癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、肾癌等相关, 并且在其发生发展中起重要作用。在宫颈癌发生中 IL-10 同样起到了重要作用。

3 IL-10抑制抗肿瘤免疫反应促进宫颈癌的发生

宫颈癌通常开始发生于宫颈鳞—柱状上皮交界处, 各种细胞包括角质细胞均能分泌 IL-10, 宫颈病变的患者能够在病变组织中检测到 IL-10 mRNA 及其蛋白高表达。已经发现宫颈癌前病变发生时, TNF- γ 及 IL-10 的分泌都会增加, 而在癌变过程中, IL-10 表达增加而 IFN- γ 的表达减少。农文政等^[10]采用 ELISA 法检测宫颈癌患者 IL-10 水平, 发现宫颈癌患者血清 IL-10 明显高于健康对照组, 并且 IL-10 的水平与患者年龄、肿瘤细胞分化程度、肿瘤分期及有无转移有关, 年龄小, 肿瘤分化程度低, 肿瘤期别较晚及淋巴结转移的患者 IL-10 水平明显升高。局

部产生 IL-10 能够抑制 IFN- γ 及 IL-12 的产生, 下调肿瘤特异性免疫反应, 降低 CTL 及 NK 细胞活性, 抑制免疫细胞介导的免疫防御反应^[3], 促成了宫颈的免疫抑制环境, 从而促进肿瘤的发生。在重度宫颈病变中 IL-10 表达的上调更进一步抑制免疫反应, 使得宫颈病变进一步恶化。有研究发现 IL-10 表达的增加几乎平行于 CIN 期别的进展^[11], 因此推测宫颈病变的过程中 IL-10 表达明显上调可能与人乳头状瘤病毒(HPV)感染有着某种联系。

4 IL-10 与 HPV 相互作用促进宫颈癌的发生和发展

普遍认为几乎所有的宫颈癌都是因为感染了高危型 HPV(HR-HPV), 仅有极少数宫颈癌或者癌前病变宫颈上皮内瘤变(CIN)发现低危型 HPV(LR-HPV)^[12], 而 IL-10 以及 TGF- β 等免疫抑制因子抑制了免疫反应, 造成 HPV 的持续感染进而促进宫颈癌的发展^[13,14]。Katan 等^[15]将 100 名实验对象分为 5 组: 对照组、ASC-US 组、CIN1、CIN2~3 及宫颈癌患者组。使用 ELISA 法测定各组实验对象宫颈分泌物中 IL-10 水平, 利用 PCR 技术检测各组实验对象宫颈涂片中 HPV DNA。发现各组 HPV DNA(+) 个体的 IL-10 水平明显高于 HPV DNA(-) 个体, 而 HPV DNA(-) 个体的 IL-10 水平高于正常对照组。同样薛旻等^[16]实验发现宫颈病变越严重, HPV 感染的概率就越大, IL-10 mRNA 表达水平也越高。因此认为 CIN 和宫颈癌中 IL-10 与 HPV 之间存在着某种交互作用。一方面宿主免疫系统需要去控制病毒感染, 另一方面这种病毒要逃脱这种免疫控制。由于 IL-10 抑制了 Th1 细胞因子的产生, 伴随 T 细胞活性的缺失, 这种免疫抑制环境更加促进了 HPV 抗原的免疫耐受使 HPV 感染得以持续存在。同样, 持续的 HPV 感染也可以导致 IL-10 的局部高表达, 造成免疫系统损伤, 从而导致宫颈癌。

HPV 潜在致癌作用主要归结于病毒的癌基因蛋白, 如 HPV E6 和 E7。有研究发现 E6 蛋白能够影响 IL-10 的表达^[17], 从而让 HPV 得以逃脱宿主免疫监视系统的识别, 导致 HPV 的持续感染, 最终发展成为 CIN 和宫颈癌。同样 Bermúdez-Morales 等^[18]将含有 HPV16 E2 蛋白基因的 cDNA pCMV16E2 质粒

转染 HPV 阴性的人宫颈肿瘤细胞(C-33A),并利用 RT-PCR 技术测定 *IL-10* mRNA 的表达,结果发现 HPV E2 蛋白能够结合到 *IL-10* 的启动子区域,从而增强 *IL-10* 启动子的活性,正向调节 *IL-10* 基因的表达。宫颈癌细胞融合 HPV DNA,包含有多种癌基因的完整的开放阅读框架,这些癌基因蛋白能够调节 *IL-10* 基因的表达,诱导启动子的活性增强。而高表达 *IL-10* 环境又能够使 HPV 病毒得以持续感染,进一步促进宫颈上皮细胞的转变并逐步恶化为宫颈癌。

5 *IL-10* 基因多态性与宫颈癌相关

尽管目前遗传因素与宫颈癌的发展之间尚没有明确的联系,但是大量的流行病学资料显示细胞因子基因型多态性可能在宫颈的癌变过程中起重要作用。近年来,各国学者展开了对 *IL-10* 基因多态性与宫颈癌发病风险之间的相关性的研究。Matsumoto 等^[19]研究 440 例日本妇女 *IL-10-1082(A/G)* 多态性与宫颈癌的相关性,结果发现 *IL-10-1082 G* 等位基因的携带者因伴随着更高的 *IL-10* 的产生,感染 HPV 的概率更高,发生宫颈癌的概率越大。同样有文献报道津巴布韦女性 *IL-10-1082(A/G)* 基因多态性与宫颈癌的发展有关,高表达 *IL-10* 的基因型能促进宫颈癌的发展^[20]。然而荷兰及匈牙利相关研究发现女性 *IL-10* 的基因型与 HPV 感染无相关性^[21,22],南非女性 *IL-10* 基因型与宫颈癌的发病风险无明显相关性^[23]。Barbisan 等^[24]利用焦磷酸测序技术测定 122 例患宫颈癌患者及 176 名健康人 *IL-10-1082* 单核苷酸,但是并没有发现 *IL-10* 基因的多态性与宫颈癌进展及 HPV 感染的敏感性有关。Wang 等^[25]研究发现中国妇女 *IL-10-1082G* 等位基因在健康人群和宫颈癌患者中出现的频率没有明显的差异。另外,Singh 等^[26]利用限制性长度多态性 PCR 技术(PCR-RFLP)测定实验组与对照组 *IL-10-819C/T* 出现频率,发现宫颈癌患者 *IL-10-819T* 出现的频率略高于 *C* 出现的频率,但是差别并不明显。Ni 等^[27]采用 Meta 分析结果表明 *IL-10-1082(G/A)* 的多样性与宫颈癌的危险因素没有明显相关性。但对该组种族间比较分析发现 *IL-10-1082A* 等位基因与白种人宫颈癌低发病率有关,组间检验显示 *IL-10-1082(A/G)* 等位基因与宫颈癌有明显的相关性。而在全部分析中发现 *IL-10-592(C/A)*

多态性与宫颈癌的发病率明显相关,等位基因模型垂直分析发现亚洲人群 *IL-10-592A* 增加了患宫颈癌的风险,Kirvis 等^[28]经实验分析发现墨西哥女性 *IL-10-592A* 等位基因双倍增加患 CIN 的风险,并且 A 等位基因的携带者 *IL-10* mRNA 及血清中 *IL-10* 蛋白水平明显升高。

启动子区多态性与 *IL-10* 表达水平有密切联系,已经发现 *IL-10-1082G*、*-819C*、*-592A* 相对于 *-1082A*、*-819T* 和 *-592C* 为高表达等位基因,它们生成的 *IL-10* 是低表达等位基因型的 2~3 倍^[29]。高表达 *IL-10* 的基因型可能增加了患宫颈癌的风险,但是不同地区不同种族之间存在差异,提示不同人群 *IL-10* 基因型与 HPV 感染及宫颈癌的发病相关性可能存在差异。

综上所述,*IL-10* 与宫颈癌的发生和发展有着密切的关联。*IL-10* 能够抑制机体抗肿瘤免疫应答,在宫颈的微环境中,形成了一种免疫抑制环境,从而导致宫颈癌的发生和发展。并且 *IL-10* 与 HPV 病毒相互作用,互相促进,形成恶性循环,使感染进一步加重,进一步导致宫颈病变,最终发展成为宫颈癌。另外,*IL-10* 基因的多态性与宫颈癌之间的相关性各个国家及种族间存在着明显的差异,但高分泌基因型与宫颈癌的关系密切。目前 *IL-10* 已经应用于临床,在抗炎症及免疫抑制方面有良好的效果。抑制 *IL-10* 的分泌在阻断 HPV 感染及宫颈癌的防治中的可能具有重要价值,其具体机制还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Carcinogenicity of human papillomaviruses[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(4):204.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2893-2917.
- [3] Nikolova PN, Pawelec GP, Mihailova SM, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with malignant melanoma in Caucasian population [J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 56(3):371-379.
- [4] Rodríguez JA, Galeano L, Palacios DM, et al. Altered HLA class I and HLA-G expression is associated with *IL-10* expression in patients with cervical cancer[J]. Pathobiology, 2012, 79(2):72-83.
- [5] Crepaldi L, Gasperini S, Lapinet JA, et al. Up-regulation of *IL-10R1* expression is required to render human neutrophils fully responsive to *IL-10* [J]. Immunol, 2001, 167

- (4):2312.
- [6] Pippa W. IL-10 designer drug targets IBD [J]. Med Post, 1998, 34(10):7.
- [7] Yuan C, Chen WX, Ou YX, et al. Prohibitin has anti-inflammatory and antifibrotic effects in the interleukin-10 knockout mice model of Crohn's disease [J]. Chinese Journal of Clinicians, 2013, 7(1):195-201. [袁晨, 陈维雄, 欧洋肖, 等. 白细胞介素-10 对抗增殖蛋白在小鼠肠纤维化中表达的影响[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(1):195-201.]
- [8] Wang J, Yi JL. Experimental study of treatment of acute pancreatitis with interleukin-10 [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2002, 14(6):371-374. [王建, 易继林. 白介素-10 治疗急性胰腺炎的实验研究[J]. 中国危重症急救医学, 2002, 14(6):371-374.]
- [9] Shi JH, Guan H, Shi S, et al. Protection against TGF- β 1-induced fibrosis effects of IL-10 on dermal fibroblasts and its potential therapeutics for the reduction of skin scarring [J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(4):341-352.
- [10] Nong WZ, Du P, Gan JH, et al. The examination and clinical significance of IL-10 and IL-12 in cervical cancer [J]. Youjiang Medical Journal, 2011, 39(1):14-16. [农文政, 杜萍, 甘精华, 等. 宫颈癌中白细胞介素-10、白细胞介素-12 检测及其意义[J]. 右江医学, 2011, 39(1):14-16.]
- [11] Mindiola R, Caulejas D, Núñez-Troconis J et al. Increased number of IL-2, IL-2 receptor and IL-10 positive cells in premalignant lesions of the cervix [J]. Invest Clin, 2008, 49:533-545.
- [12] Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking [J]. Natl Cancer Inst Monogr, 2003, 31(3):20-28.
- [13] Bermúdez-Morales VH, Gutiérrez LX, Alcocer-Gonzalez JM, et al. Correlation between IL-10 expression and human papillomavirus infection in cervical cancer [J]. Cancer Invest, 2008, 26(10):1037-1043.
- [14] Díaz-Benítez CE, Navarro-Fuentes KR, Flores-Sosa JA, et al. CD3 ζ expression and T cell proliferation are inhibited by TGF- β 1 and IL-10 in cervical cancer patients [J]. Clin Immunol, 2009, 29(4):532-544.
- [15] Katan SA, Hisham YMA, Jaladet MSJ. Concentration levels of IL-10 and TNF α cytokines in patients with human papilloma virus (HPV) DNA+ and DNA- cervical lesions [J]. Immunotoxicol, 2012, 9(2):168-172.
- [16] Xue M, Yu WJ, Zhu K. Expression of IL-10 in cervical cancer and precancerous lesion and its correlation with HPV infection [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(9):701-703. [薛曼, 俞文菊, 朱凯. 宫颈癌及癌前病变中 IL-10 表达和 HPV 感染的相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(9):701-703.]
- [17] Chuang CY, Sung WW, Wang L, et al. Differential impact of IL-10 expression on survival and relapse between HPV16-positive and -negative oral squamous cell carcinomas [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47541
- [18] Bermúdez-Morales VH, Peralta-Zaragoza O, Alcocer-González JM, et al. IL-10 expression is regulated by HPV E2 protein in cervical cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2011, 4(2):369-375.
- [19] Matsumoto K, Oki A, Satoh T, et al. Interleukin-10-1082 gene polymorphism and susceptibility to cervical cancer among Japanese women [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(11):1113-1116
- [20] Stanczuk GA, Sibanda EN, Perrey C, et al. Cancer of the uterine cervix may be significantly associated with a gene polymorphism coding for increased IL-10 production [J]. Cancer, 2001, 94(6):792-794.
- [21] Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M, et al. Interleukin-10 and Fas polymorphisms and susceptibility for (pre) neoplastic cervical disease [J]. Gynecol Cancer, 2005, 15(Suppl 3):282-290.
- [22] Szöke K, Szalmás A, Szládek G, et al. IL-10 promoter nt-1082A/G polymorphism and human papillomavirus infection in cytologic abnormalities of the uterine cervix [J]. Interferon Cytokine Res, 2004, 24(4):245-251.
- [23] Govan VA, Carrara HR, Sachs JA, et al. Ethnic differences in allelic distribution of IFN- γ in South African women but no link with cervical cancer [J]. J Carcinog, 2003, 2(1):3.
- [24] Barbisan G, Pérez LO, Contreras A, et al. TNF- α and IL-10 promoter polymorphisms, HPV infection, and cervical cancer risk [J]. Tumor Biol, 2012, 33(5):1549-1556
- [25] Wang Q, Zhang CH, Walayat S, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and cervical cancer in a Chinese population [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 158(2):330-333.
- [26] Singh HO, Jain M, Sachan R, et al. Association of TNFA (-308G/A) and IL-10(-819C/T) promoter polymorphisms with risk of cervical cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19(7):1190-1194.
- [27] Ni J, Ye Y, Teng F, et al. Interleukin 10 polymorphisms and cervical cancer risk; a Meta-analysis [J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(1):126-133.
- [28] Kirvis TP, Ana IBG, Miguel C, et al. The SNP at -592 of human IL-10 gene is associated with serum IL-10 levels and increased risk for human papillomavirus cervical lesion development [J]. Infect Agent Cancer, 2012, 7(1):32
- [29] Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes [J]. Transplantation, 2001, 72(8):1444-1450.