

# 巨噬细胞移动抑制因子在原发性肝癌中的临床意义

林 曲<sup>1</sup>, 黄明声<sup>2</sup>, 温景芸<sup>1</sup>, 董 敏<sup>1</sup>, 汪清铭<sup>1</sup>, 吴祥元<sup>1</sup>  
(中山大学附属第三医院 1. 肿瘤科, 2. 放射科, 广东 广州 510630)

**摘 要:** 【目的】探讨肝癌患者血清巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)水平与其临床特征及预后的关系。【方法】用酶联免疫吸附法检测 2004 年 1 月至 2006 年 5 月 60 例确诊初治的原发性肝癌患者的血清 MIF 水平, 并与 30 例健康人相比较, 分析其与临床特征及预后的关系。【结果】原发性肝癌患者血清 MIF 水平较健康对照组显著升高(中位值, 34.1 ng/mL 与 15.9 ng/mL,  $P < 0.001$ )。血清 MIF 水平与血管侵犯( $P=0.014$ )、进展的临床 TNM 分期( $P=0.037$ )及转移( $P=0.026$ )密切相关。血清 MIF 高( $>34.1$  ng/mL)的患者 2 年生存率较血清 MIF 低的患者( $<34.1$  ng/mL)明显降低(59%与 28%, Log Rank 为 6.02,  $P=0.014$ )。多因素分析表明 MIF 水平是影响患者生存的独立预后因素。【结论】MIF 可能参与了原发性肝癌的疾病进展过程, 提示 MIF 在原发性肝癌患者中可作为反应肿瘤侵袭及预后的一个有用的生物标记物。

关键词: 肝细胞癌; 侵袭; 预后; 巨噬细胞移动抑制因子

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)02-0201-06

## Serum Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Significance

LIN Qu<sup>1</sup>, HUANG Ming-sheng<sup>2</sup>, WEN Jing-yun<sup>1</sup>, DONG Min<sup>1</sup>, WANG Qing-ming<sup>1</sup>, WU Xiang-yuan<sup>1</sup>  
(1. Department of Oncology; 2. Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】To evaluate the correlation of serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels with clinical features and prognosis in the patients with hepatocellular carcinoma (HCC). 【Methods】Enzyme-linked immunosorbent assays was used to detect the concentrations of MIF in sera of 60 patients with HCC and 30 healthy subjects from January 2004 to May 2006. The association of serum MIF levels with clinical features and prognosis were statistically analyzed. 【Results】Serum MIF was found to be significantly elevated in the patients with HCC compared with healthy subjects (median, 34.1 ng/mL versus 15.9 ng/mL,  $P < 0.001$ ). The levels of MIF correlated significantly with presence of venous invasion ( $P=0.014$ ), advanced clinical tumor-node-metastasis stage ( $P=0.037$ ) and metastasis ( $P=0.026$ ). Patients with a serum MIF level of  $>34.1$  ng/mL had a poorer overall survival than those with a level of  $<34.1$  ng/mL (2-year survival: 59% versus 28%, Log Rank=6.02,  $P=0.014$ ). Multivariate analyses showed that serum MIF level was a significant and independent prognostic factor of survival. 【Conclusions】MIF cytokine may be directly or indirectly involved in the progression of HCC. These finding indicate that serum MIF may be a useful biological marker of tumor invasiveness and prognosis for patients with HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; invasion; prognosis; macrophage migration inhibitory factor

肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一, 在中国占癌症死因的第 2 位。尽管治疗手段的进步使得肝癌的生存率近年有所进步, 但肿瘤转移仍是影响肝癌患者生存的重要因素。因而, 寻找一些能预示肝癌肝内或肝外转移风险的生物标记物,

从而帮助临床治疗方案的选择是很有必要的。在与癌细胞浸润转移相关的诸多因素中, 涉及到巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF), 作为是来源于 T 淋巴细胞的细胞因子, 目前认为 MIF 在炎症反应及肿瘤演

收稿日期: 2006-11-25

基金项目: 广东省科技计划项目资助(2006B36003017)

作者简介: 林 曲(1970-), 女, 广西玉林人, 博士生, 主治医师; 吴祥元: 通讯作者. E-mail: wxy19632002@yahoo.com.cn

进中起双重效应<sup>[1]</sup>。文献报道显示 MIF 在促进恶性肿瘤细胞浸润和转移方面发挥了一定作用<sup>[2,3]</sup>, 但 MIF 在肝癌患者血中的表达水平情况, 以及 MIF 与肝癌患者临床特征及预后的关系, 目前尚未见报道。本文通过测定 60 例肝癌患者的血清 MIF 水平, 探讨其与肿瘤分期、转移及预后的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例

中山大学附属第三医院 2004 年 1 月至 2006 年 5 月确诊初治的原发性肝癌 60 例, 男 57 例, 女 3 例, 中位年龄 53 岁 (34~83 岁)。诊断依据临床表现、实验室检查和计算机 X 线断层照像 (computerized tomography, CT)、磁共振成像等影像学资料, 诊断符合 2001 年 9 月第八届全国肝癌会议修订诊断标准<sup>[4]</sup>, 15 例经 CT 引导下肝穿刺取活组织作病理检查确诊, 同时合并感染及风湿性疾病者除外。同时设正常对照组 30 名, 男 25 名, 女 5 名, 为正常体检者, 中位年龄 45 岁 (29~68 岁)。

### 1.2 方法

患者入院后留取外周静脉血 4 mL, 分离血清, -70 冻存待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定患者及正常对照组血清 MIF 水平, 试剂盒购自美国 R&D Systems 公司, 其实验步骤按试剂盒说明书进行。

### 1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS10.0 统计软件包进行统计学分析。连续性变量以中位数与最大值和最小值表达, 变量间比较采用 Mann-Whitney U 检验。连续变量间的相关性应用 Pearson 相关系数判定。采用 Kaplan-Meier 法比较不同 MIF 水平肝癌患者之间生存率的差异, 并应用 Log-Rank 检验进行统计学显著性分析。MIF 水平及其它临床特征与患者生存的关系采用 Cox 回归模型分析。设定  $P < 0.05$  时具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 原发性肝癌患者血清 MIF 水平

60 例原发性肝癌患者血清 MIF 水平中位值为 34.1 ng/mL (12.3 ng/mL ~145.2 ng/mL), 30 名正常对照组血清 MIF 水平中位值为 15.9 ng/mL (5.6

ng/mL ~30.3 ng/mL), 2 组比较差异有显著性 ( $P < 0.001$ )。

### 2.2 肝癌患者血清 MIF 水平与临床特征的关系

肝癌患者血清 MIF 水平与患者的性别 ( $P = 0.107$ )、年龄 ( $P = 0.135$ )、乙型肝炎表面抗原携带状态 ( $P = 0.528$ )、肝硬化基础 ( $P = 0.647$ ) 肿瘤数目 ( $P = 0.439$ ) 及肿瘤体积大小 ( $P = 0.178$ ) 等无明显相关。但高 MIF 水平与静脉侵犯 ( $P = 0.014$ )、进展性临床分期 ( $P = 0.037$ ) 及转移 ( $P = 0.026$ ) 密切相关, 详见表 1。

表 1 MIF 与肝癌患者临床特征的关系

Table 1 Relationship between serum MIF and clinical features

Variables	n	Serum MIF (ng/mL)	P
Gender			0.107
Male	57	31.9 (12.3~145.2)	
Female	3	120.5 (64~120.5)	
Age (yr)			0.135
65	45	63.2 (12.3~143.3)	
<65	15	22.1 (13.4~105.0)	
Hepatitis B virus			0.528
Positive	51	57.3 (12.3~143.3)	
Negative	9	22.1 (14.5~145.2)	
Liver cirrhosis			0.647
Present	39	32.5 (13.4~145.2)	
Absent	21	64.0 (12.3~132.1)	
Tumor number			0.439
2	33	22.1 (13.4~145.2)	
>2	27	87.1 (12.3~121.9)	
Tumor size			0.178
5cm	31	22.1 (13.4~132.1)	
>5cm	29	64.0 (12.3~145.2)	
Venous invasion			0.014
Present	28	92.1 (13.4~145.2)	
Absent	32	21.8 (12.3~121.9)	
TNM stage			0.014
+	20	21.8 (12.3~110.6)	
+	40	91.9 (13.4~145.2)	
Metastasis			0.026
Present	31	92.1 (13.4~145.2)	
Absent	29	21.6 (12.3~121.9)	

### 2.3 MIF 水平与肝癌患者的预后分析

2.3.1 选取 60 例肝癌患者中位血清 MIF 水平 (34.1 ng/mL) 为分界点, 整组病例分为高 MIF 水

平组 (>34.1 ng/mL) 及低 MIF 水平组 ( $\leq 34.1$  ng/mL)。低 MIF 水平组患者 2 年生存率 (59%) 明显高于高 MIF 水平组 (28%), 差异有显著性 (Log-Rank=6.02,  $P=0.014$ ; 图 1)。

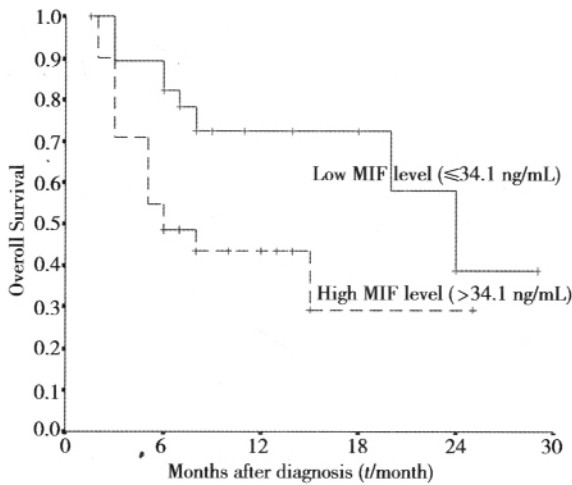


图 1 不同 MIF 水平组肝癌患者生存率的比较

Fig. 1 Comparison of overall survival among subgroups divided by serum MIF levels in patients with HCC

MIF: macrophage migration inhibitory factor

2.3.2 多因素分析结果 选用 MIF 水平与患者年龄、乙型肝炎表面抗原携带状态、肝硬化基础、肿瘤数目、肿瘤体积大小、静脉侵犯、肿瘤转移及临床分期等有可能影响患者预后的变量进行 Cox 模型回归分析。多因素分析结果显示, 患者生存的独立预后因素包括 MIF 血清水平、静脉侵犯、转移及临床分期, 见表 2。

表 2 MIF 血清水平与其它影响患者生存的预后指标的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of serum MIF level and other prognostic factors of survival

Factors	Risk ratio	95% confidence interval	P
Serum MIF level	2.015	1.001- 3.028	0.035
Venous invasion	2.328	1.067- 8.643	0.032
Metastasis	6.948	3.874- 10.872	0.000
pTNM stage	3.291	1.045- 10.366	0.042

### 3 讨 论

巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种含有 115

个氨基酸的蛋白质, MIF 是受下丘脑垂体控制的多功能性细胞因子, 作用较为广泛。除了可以由激活的 T 淋巴细胞产生外, 许多的组织细胞都可以产生 MIF, 可促进多种炎症性疾病的发生。有的学者认为, MIF 是通过使 P53 失活, 抑制自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 诱导新生血管发生而诱导肿瘤的形成, 从而对肿瘤的发生和发展起着重要的作用<sup>[5-7]</sup>。研究表明, 肺癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌等癌组织中 MIF 的表达增加<sup>[8,9]</sup>, 且能提高鼻咽癌细胞体外侵袭能力<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 肝癌患者血清 MIF 水平较正常人明显升高, 可能与肿瘤细胞产生或由其引发炎症细胞后续反应有关。近期研究表明, MIF 在肿瘤组织中的表达多与较高的肿瘤转移性密切相关<sup>[11]</sup>。本结果也显示较高水平的 MIF 与肝癌患者的肿瘤进展趋势密切相关。如临床分期为进展性者(Ⅲ、Ⅳ期)或出现转移者其血清 MIF 浓度较高。值得注意的是, 血清 MIF 水平高的肝癌患者其较易出现静脉侵犯。这些结果进一步提示 MIF 可能参与了肿瘤血管生成反应, 从而促进了肿瘤的生长和转移, 血清 MIF 在临床预测肿瘤血管侵犯及疾病进展方面可能是一个有用的指标, 而且由于不需外科手术切除病理组织, 在初治病人进行病情评价及指导治疗方面更加方便易行。

临床病理等因素与肝癌患者预后之间的关系已被广为研究, 但血清 MIF 水平与肝癌患者的预后之间关系如何, 目前尚未见报道。研究表明, MIF 在一些肿瘤组织的表达增多与肿瘤患者较差的预后有关<sup>[12,13]</sup>。本研究结果显示血清 MIF 水平高的肝癌患者其累积生存率较低, 进一步的多因素分析结果显示, 影响患者预后的因素主要包括 MIF 血清水平、静脉侵犯、转移及临床分期等指标, 这提示 MIF 参与了肝癌的疾病演进过程, 同时血清 MIF 水平在预测肝癌患者生存方面是一个有价值的因素, 与其它预后指标(如临床分期、静脉侵犯及转移等)联合使用, 可能更准确的预测肝癌患者的预后。

综上所述, 细胞因子 MIF 与肝癌患者的血管侵袭、肿瘤转移等临床特征密切相关, 其可能参与了肝癌疾病进展过程, 因此, 通过针对 MIF 的靶向治疗从而控制肿瘤微血管生成, 减少转移风险, 可能成为今后肝癌患者一种有潜在价值的治疗手段。

## 参考文献:

- [1] LUE H, KLEEMANN R, CALANDRA T, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease [J]. *Microbes Infect*, 2002, 4(4): 449-460.
- [2] SUN B, NISHIHARA J, YOSHIKI T, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes tumor invasion and metastasis via the Rho-dependent pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1050-1058.
- [3] HAGEMANN T, WILSON J, KULBE H, et al. Macrophages induce invasiveness of epithelial cancer cells via NF- $\kappa$ B and JNK [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2):1197-1205.
- [4] 张天泽, 余光炜. 肿瘤学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2005: 1588-1592.
- [5] HUDSON J D, SHOAIBI M A, MAESTRO R, et al. A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity [J]. *J Exp Med*, 1999, 190(10): 1375-1382.
- [6] REN Y, TSUI H T, POON R T, et al. Macrophage migration inhibitory factor: roles in regulating tumor cell migration and expression of angiogenic factors in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(1): 22-29.
- [7] REN Y, LAW S, HUANG X, et al. Macrophage migration inhibitory factor stimulates angiogenic factor expression and correlates with differentiation and lymph node status in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(1): 55-63.
- [8] KAMIMURA A, KAMACHI M, NISHIGIRA J, et al. Intracellular distribution of macrophage migration inhibitory factor predicts the prognosis of patients with adenocarcinoma of the lung [J]. *Cancer*, 2000, 89(2): 334-341.
- [9] MEYER-SIEGLER K L, ICZKOWSKI K A, VERA P L, et al. Further evidence for increased macrophage migration inhibitory factor expression in prostate cancer [J]. *BMC Cancer*, 2005, 5(1):73.
- [10] 李智, 林素霞, 梁惠珍, 等. 巨噬细胞移动抑制因子与鼻咽癌微血管生成和淋巴结转移的关系 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2005, 26(1): 24-28.
- [11] BANDO H, MATSUMOTO G, BANDO M, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in human breast cancer: association with nodal spread [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93(4): 389-396.
- [12] TOMIYASU M, YOSHINO I, SUJEMISU R, et al. Quantification of macrophage migration inhibitory factor mRNA expression in non-small cell lung cancer tissues and its clinical significance [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3755-3760.
- [13] SUZUKI F, NAKAMARU Y, ORIDATE N, et al. Prognostic significance of cytoplasmic macrophage migration inhibitory factor expression in patients with squamous cells carcinoma of the head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1): 59-64.
- (编辑 黄小延)
- 
- (上接第 200 页 from page 200)
- of HLA-CREG matching for sensitized recipients as illustrated in kidney re-grafts [J]. *Transplant Proc*, 1997, 29(1-2):1417.
- [8] OPELAZ G, WUJCIAK T. Cadaveric kidneys should be allocated according to the HLA match [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(1):93-99.
- [9] 王长希, 张白玉, 陈立中, 等. HLA 氨基酸残基配型在免疫致敏受者肾移植中的应用探讨 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2004, 25(1): 70-73.
- [10] HEISE ER, THACKER LR, MACQUEEN JM, et al. Repeated HLA mismatches and second renal graft survival in centers of the South-Eastern Organ Procurement Foundation [J]. *Clin Transplant*, 1996, 10(6 Pt 2):579-585.
- [11] EL-AWAR N, TERASAKI P, LAZDA V, et al. Almost all patients who are waiting for re-graft of a kidney transplantation have anti-HLA antibodies [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(7):2531-2532.
- [12] OGURA K. Sensitization [J]. *Clin Transpl*, 1992;357-369.
- [13] PEI R, LEE JH, SHIH NJ, et al. Single HLA antigen flow cytometry beads for accurate identification of HLA antibody specificities [J]. *Transplantation*, 2003, 75(1): 43-49.
- (编辑 徐杰)