

术前Th1/Th2细胞因子与宫颈癌预后的预测价值

陈艳飞*, 张晶晶#

青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月9日; 录用日期: 2025年6月2日; 发布日期: 2025年6月9日

摘要

目的: 探讨术前Th1/Th2细胞因子与宫颈癌预后的预测价值。方法: 回顾性收集2015年1月至2019年10月临沂市肿瘤医院收入手术治疗的FIGO2009 IB1~IIA2期宫颈癌患者265例临床病理资料。收集术前Th1/Th2细胞因子[γ 干扰素(IFN- γ)、白介素-4(IL-4)]。根据纳入患者随访期间生存、死亡情况, 将患者分为生存组(223例)、死亡组(42例)。建立受试者工作特征(ROC)曲线得到上述指标最佳cut-off值, 并分为高、低水平组。比较两组间临床病理资料。采用Kaplan-Meier法进行生存分析, 采用COX回归分析可能影响患者术后5年生存的因素。结果: 在入组的265例宫颈癌患者中, 死亡患者共42例, 死亡率为15.85%。ROC曲线分析显示, IL-4、IFN- γ 的最佳cut-off值分别为3.04、3.83。COX回归分析显示, IL-4、IFN- γ 的水平状态与生存率显著相关($P < 0.05$)。结论: 对于宫颈癌患者而言, Th1/Th2细胞因子水平有一定的生存率预测价值。

关键词

Th1/Th2, 细胞因子, 宫颈癌, 预测价值

The Predictive Value of Preoperative Th1/Th2 Cytokines and the Prognosis of Cervical Cancer

Yanfei Chen*, Jingjing Zhang#

Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 9th, 2025; accepted: Jun. 2nd, 2025; published: Jun. 9th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈艳飞, 张晶晶. 术前 Th1/Th2 细胞因子与宫颈癌预后的预测价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 465-472.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561748

Abstract

Objective: To investigate the predictive value of preoperative Th1/Th2 cytokines and the prognosis of cervical cancer. **Methods:** The clinicopathological data of 265 patients with stage FIGO2009 IB1~IIA2 cervical cancer who were admitted for surgery in Linyi Cancer Hospital from January 2015 to October 2019 were retrospectively collected. Preoperative Th1/Th2 cytokines [γ interferon (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4)] were collected. According to the survival and death of the included patients during the follow-up period, the patients were divided into survival group (223 cases) and death group (42 cases). The receiver operating characteristic (ROC) curve was established to obtain the optimal cut-off value of the above indexes, and they were divided into high and low level groups. The clinicopathological data between the two groups were compared. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and COX regression was used to analyze the factors that may affect the survival of patients at 5 years after surgery. **Results:** Among the 265 cervical cancer patients enrolled, 42 patients died, with a mortality rate of 15.85%. ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values of IL-4 and IFN- γ were 3.04 and 3.83, respectively. COX regression analysis showed that the level status of IL-4 and IFN- γ was significantly correlated with survival rate ($P < 0.05$). **Conclusion:** For cervical cancer patients, Th1/Th2 cytokine levels have certain survival prediction value.

Keywords

Th1/Th2, Cytokines, Cervical Cancer, Predictive Value

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是全球范围内女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均不容忽视。随着医学研究的深入,越来越多的证据表明,免疫状态在宫颈癌的发生、发展中起着重要作用[1][2]。因此,探讨与免疫相关的指标在宫颈癌预后评估中的价值显得尤为重要。近年来,随着对肿瘤微环境和免疫应答的深入研究,细胞因子在肿瘤预后评估中的作用逐渐受到关注。其中,Th1/Th2 细胞因子等已被证实与多种肿瘤的预后相关,成为研究热点[3][4]。本研究旨在深入研究这些指标在宫颈癌预后评估中的价值,不仅有助于更准确地预测患者的预后情况,还能为个体化治疗方案的制定提供重要依据。具体如下:

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2015 年 1 月至 2019 年 10 月临沂市肿瘤医院收入的 FIGO2009 IB1~IIA2 期宫颈癌患者 265 例临床资料所有患者首次入院后均完成经腹广泛子宫切除治疗,术前均未实施化疗、放疗干预,术后按照医嘱定期门诊随访,所有患者均随访至 5 年或因宫颈癌死亡,随访最终截止时间为 2024 年 10 月。

纳入标准:① 所有患者临床诊断必须通过术后病理切片进行证实,确保诊断的准确性和一致性,符合国际妇产科联盟(FIGO)2009 年分期定义 IB1 期到 IIA2 期;② 临床病理资料:患者的临床病理资料完

整; ③ 术前治疗: 术前未进行新辅助治疗的患者; ④ 手术方式: 患者经腹广泛子宫切除 + 盆腔淋巴结清扫, 手术治疗均于我院完成; 排除标准: ① 临床资料保存不完整: 任何因各种原因导致临床资料不齐全或记录不明确的患者; ② 术前已进行化疗或放疗: 手术前已进行化疗、放疗或其他形式的新辅助治疗的患者。

2.2. 方法

2.2.1. 指标检测

于入院后第 1 d 治疗前空腹状态抽取患者静脉血 3 ml 置于肝素管内, 3000 r/min 离心 10 min, IL-4、IFN- γ 采用酶联免疫吸附法试验。

2.2.2. 预后随访

随访方式为门诊、电话和住院观察等方式进行, 并建立完善的随访资料。治疗完成后第 1 个月完成第一次随访, 以后每 3~6 个月随访一次至术后第 5 年, 所有患者均完成 5 年临床随访研究, 随访最终截止时间为 2024 年 10 月, 记录患者随访期间生存、死亡状态。

2.3. 数据处理

本研究数据使用 SPSS25.0 软件统计, 受试者工作特征曲线(ROC)确定 Th1/Th2 细胞因子 cut-off 值, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-Rank 对数秩检验, 影响宫颈癌患者预后因素采用 COX 回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. Th1/Th2 细胞因子对患者预后的评估价值

在入组的 265 例宫颈癌患者中, 死亡患者共 42 例, 死亡率为 15.85%。根据 ROC 曲线所得指标相应特异度、敏感度计算约登指数, 得到最佳 cut-off 值, IL-4、IFN- γ 的 cut-off 值分别为 3.04、3.83。见表 1。

Table 1. Analysis results of ROC curves of Th1/Th2 cytokines

表 1. Th1/Th2 细胞因子 ROC 曲线分析结果

变量	AUC	SE	P	95% CI		最佳 cut-off 值	敏感度	约登指数	特异度
				下限	上限				
IL-4	0.687	0.048	0.000	0.594	0.781	3.04	0.452	0.331	0.879
IFN- γ	0.684	0.053	0.000	0.579	0.788	3.83	0.500	0.353	0.906

3.2. Th1/Th2 细胞因子与一般临床病理资料的关系

依据相应的指标根据最佳 cut-off 值分为高、低组别。与低水平组相比, 在 IL-4 高水平组中, 肿瘤直径 > 4 cm、临床分期为 IIA1 + IIA2 期以及浸润深度 $> 1/2$ 、脉管侵犯的患者比例均明显高于低水平组, 有统计学意义($P < 0.05$)。而两组间肿瘤分化、病理类型、淋巴结转移情况无显著差异($P > 0.05$)。与高水平组相比, 在 IFN- γ 低水平组中, 肿瘤直径 > 4 cm、临床分期为 IIA1 + IIA2 期、淋巴结转移以及浸润深度 $> 1/2$ 、脉管侵犯的患者比例也明显高于高水平组, 有统计学意义($P < 0.05$)。而两组间肿瘤分化程度和病理类型无显著差异($P > 0.05$)。见表 2, 表 3。

Table 2. Relationship between IL-4 and general clinicopathological data
表 2. IL-4 与一般临床及病理资料关系

项目		IL-4 高水平组 (n = 46)	IL-4 低水平组 (n = 219)	χ^2 值	P 值
肿瘤分化	中 - 低分化	18 (39.13)	73 (33.33)	0.567	0.452
	高分化	28 (60.87)	146 (66.67)		
病理类型	鳞癌	30 (65.22)	133 (60.73)	0.323	0.570
	腺癌	16 (34.78)	86 (39.27)		
肿瘤直径(cm)	≤4	20 (43.48)	135 (61.64)	5.167	0.023
	>4	26 (56.52)	84 (38.36)		
临床分期	IB1 + IB2 期	21 (45.65)	149 (68.04)	8.283	0.004
	IIA1 + IIA2 期	25 (54.35)	70 (31.96)		
淋巴结转移	否	23 (50.00)	124 (56.62)	0.675	0.411
	是	23 (50.00)	95 (43.38)		
浸润深度	≤1/2	22 (47.83)	142 (64.84)	4.666	0.031
	>1/2	24 (52.17)	77 (35.16)		
脉管侵犯	否	23 (50.00)	152 (69.41)	6.383	0.012
	是	23 (50.00)	67 (30.59)		

Table 3. Relationship between IFN- γ and general clinicopathological data
表 3. IFN- γ 与一般临床病理资料关系

项目		IFN- γ 低水平组 (n = 41)	IFN- γ 高水平组 (n = 224)	χ^2 值	P 值
肿瘤分化	中 - 低分化	12 (29.27)	79 (35.27)	0.553	0.457
	高分化	29 (70.73)	145 (64.73)		
病理类型	鳞癌	26 (63.41)	137 (61.16)	0.074	0.785
	腺癌	15 (36.59)	87 (38.84)		
肿瘤直径(cm)	≤4	15 (36.59)	140 (62.50)	9.586	0.002
	>4	26 (63.41)	84 (37.50)		
临床分期	IB1 + IB2 期	18 (43.90)	152 (67.86)	8.647	0.003
	IIA1 + IIA2 期	23 (56.10)	72 (32.14)		
淋巴结转移	否	16 (39.02)	131 (58.48)	5.312	0.021
	是	25 (60.98)	93 (41.52)		
浸润侵犯	≤1/2	18 (43.90)	146 (65.18)	6.651	0.010
	>1/2	23 (56.10)	78 (34.82)		
脉管侵犯	否	20 (48.78)	155 (69.19)	6.441	0.011
	是	21 (51.21)	69 (30.81)		

3.3. Th1/Th2 细胞因子对宫颈癌患者生存情况的影响

将影响 5 年生存率的因素进行单因素分析发现, 可能影响的因素为: IL-4、IFN- γ 、肿瘤分化、肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移、浸润深度、脉管侵犯, 有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

IL-4 高水平在死亡组中占 45.24%, 生存组为 12.11%; IFN- γ 低水平在死亡组中占 45.24%, 生存组为 9.87% (P 均 < 0.05)。不同指标 IB~IIA 期宫颈癌患者 5 年累计生存曲线采用 Kaplan-Meier 生存曲线描绘 (见图 1, 图 2), Log-rank 检验结果显示, 高 IL-4 组 5 年生存率低于低水平组, 而高 IFN- γ 水平患者 5 年生存率高于低 IFN- γ 水平患者, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

Table 4. Univariate analysis of the 5-year survival rate of cervical cancer

表 4. 影响宫颈癌 5 年生存率的单因素分析

项目		死亡组(n = 42)	生存组(n = 223)	χ^2 值	P 值
IL-4	高水平	19 (45.24)	27 (12.11)	27.043	<0.001
	低水平	23 (54.76)	196 (87.89)		
IFN- γ	低水平	19 (45.24)	22 (9.87)	33.814	<0.001
	高水平	23 (54.76)	201 (90.13)		
肿瘤分化	中 - 低分化	21 (50.00)	70 (31.39)	5.429	0.020
	高分化	21 (50.00)	153 (68.61)		
病理类型	鳞状细胞癌	28 (66.67)	135 (60.54)	0.561	0.454
	腺癌	14 (33.33)	88 (39.46)		
肿瘤直径(cm)	≤ 4	14 (33.33)	141 (63.23)	13.01	<0.001
	> 4	28 (66.67)	82 (36.77)		
临床分期	IB1 + IB2 期	12 (28.57)	158 (70.85)	27.473	<0.001
	IIA1 + IIA2 期	30 (71.43)	65 (29.15)		
淋巴结转移	否	12 (28.57)	135 (60.54)	14.622	<0.001
	是	30 (71.43)	88 (39.46)		
浸润深度	$\leq 1/2$	15 (35.71)	149 (66.82)	14.495	<0.001
	$> 1/2$	27 (64.29)	74 (33.18)		
脉管侵犯	否	20 (47.61)	155 (69.51)	7.550	0.006
	是	22 (52.39)	68 (30.49)		

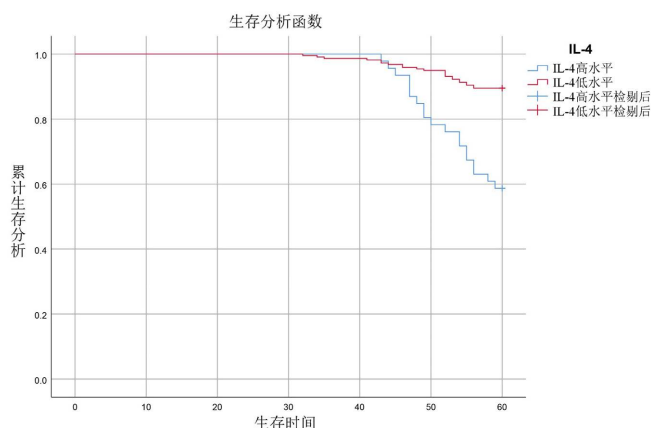


Figure 1. IL-4 survival analysis curve

图 1. IL-4 生存分析曲线

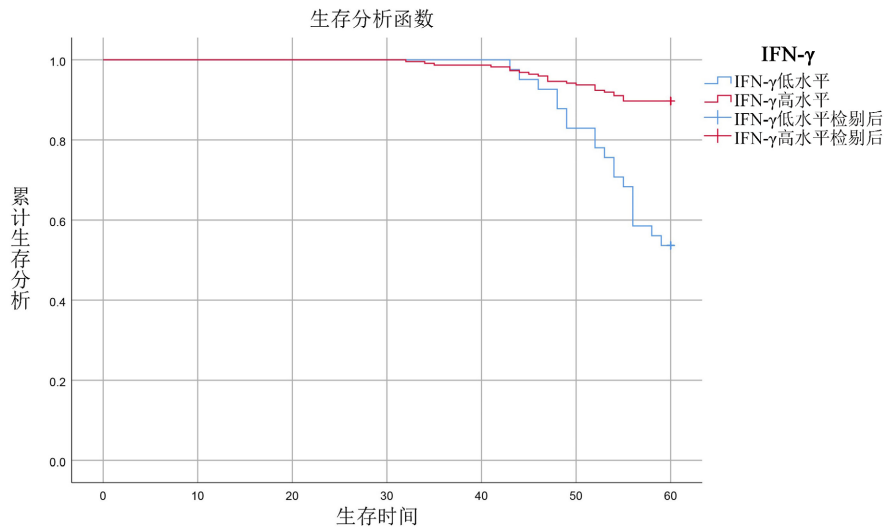


Figure 2. Survival analysis curves of IFN- γ
图 2. IFN- γ 生存分析曲线

3.4. 宫颈癌患者 5 年生存率 COX 回归分析

将影响宫颈癌患者 5 年生存率的因素进行了 COX 回归分析结果表明 IL-4、IFN- γ 、肿瘤分化、临床分期都是影响宫颈癌 5 年生存率的影响因素, 具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

Table 5. COX multivariate regression analysis
表 5. COX 多因素回归分析

变量	B	SE	Wald	df	P	OR	95% CI	
							下限	上限
IL-4	0.986	0.362	7.431	1	0.006	2.681	1.319	5.449
IFN- γ	0.916	0.383	5.726	1	0.017	2.499	1.180	5.291
肿瘤分化	0.872	0.350	6.222	1	0.013	2.393	1.206	4.748
肿瘤直径	0.179	0.433	0.171	1	0.679	1.196	0.512	2.795
临床分期	-0.981	0.444	4.880	1	0.027	0.375	0.157	0.895
淋巴结转移	-0.008	0.423	0.000	1	0.985	0.992	0.433	2.272
浸润深度	0.633	0.443	2.037	1	0.154	1.883	0.790	4.489
脉管侵犯	-0.329	0.399	0.680	1	0.409	0.719	0.329	1.574

4. 讨论

宫颈癌的发病率和死亡率目前在发展中国家仍占有很高的地位, 是女性恶性肿瘤中发病率较高的一种。当宫颈癌患者体内的 Th1/Th2 细胞因子平衡被打破, 就有可能导致肿瘤免疫逃逸, 进而对肿瘤患者的预后造成影响。在宫颈癌中, Th1 细胞因子的高表达和 Th2 细胞因子的低表达通常与较好的预后相关, 反映了有效的抗肿瘤免疫应答。相反, Th2 细胞因子的优势表达可能与肿瘤免疫逃逸相关, 也与肿瘤预后不良有关。FIGO IB1~IIA2 期作为早期宫颈癌的重要阶段, 其患者的生存率仍存在较大的差异, 因此需要更精细的预后评估指标。考虑到在恶性肿瘤预后评估中 Th1/Th2 细胞因子的重要性, 因此探讨 Th1/Th2

细胞因子在 FIGO IB1~IIA2 期宫颈癌患者中的表达特点及其与临床病理资料及预后的相关性, 可以为患者提供更为精准的预后评估。

IFN- γ 是 Th1 细胞分泌的关键细胞因子, 它们在细胞免疫应答中起重要作用, 能够激活细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞), 从而产生对抗肿瘤细胞生长的作用。在 FIGO IB~IIA 期宫颈癌患者中, IFN- γ 水平降低的机制可能与免疫抑制、肿瘤微环境相关[5]。宫颈癌能够通过多种机制抑制机体的免疫应答, 包括降低 Th1 细胞因子的产生。这种免疫抑制状态使得肿瘤细胞能够逃避免疫监视和清除, 促进了肿瘤的生长和转移。肿瘤细胞能够通过分泌多种因子和表达特定的表面分子, 创造一个有利于自身生长和转移的微环境[6]。在这个微环境中, 免疫细胞的功能可能被抑制, 导致 Th1 细胞因子的产生减少。IL-4 是免疫应答中的重要细胞因子, 主要属于 Th2 型细胞因子, 能促进体液的免疫应答, 在某些特定的情况下也可能促进恶性肿瘤的生长和转移的发生, 与激活 B 细胞和产生抗体有很大关系。它们在体液免疫应答、炎症反应和肿瘤生长中起关键作用[7][8]。在 FIGO IB~IIA 期宫颈癌患者中, IL-4 水平升高的原因可能与免疫应答偏移、炎症反应和肿瘤生长有关。在宫颈癌患者中, 免疫应答可能从 Th1 型向 Th2 型偏移。这种偏移可能与肿瘤细胞的免疫原性、机体的遗传背景和环境因素等有关[9]。在 Th2 偏移的情况下, IL-4 作为 Th2 细胞分泌的主要细胞因子之一, 其水平可能升高。在机体的免疫调节中, Th1/Th2 细胞因子发挥着举足轻重的作用。

我们的研究根据 ROC 曲线获得患者 IFN- γ 、IL-4 的最佳临界值, 将患者分为高水平组、低水平组, 比较患者组间临床病理资料及生存期。结果提示 Th1/Th2 细胞因子的失衡可能导致机体对肿瘤的免疫应答能力下降, 从而促进了肿瘤的进展和不良预后。特别是 Th2 型免疫反应的增强和 Th1 型免疫反应的减弱可能共同促进了疾病的进展。在机体的免疫调节中, Th1/Th2 细胞因子发挥着重要作用。研究还发现, IL-4 处于低水平、IFN- γ 处于高水平的患者平均生存时间明显高于 IL-4 处于高水平、IFN- γ 处于低水平的患者。Th1/Th2 细胞因子的失衡可能导致机体对肿瘤的免疫应答能力下降, 从而促进了肿瘤的进展和不良预后[10]。特别是 Th2 型免疫反应的增强和 Th1 型免疫反应的减弱可能共同促进了疾病的进展和缩短了患者的生存时间。

目前我们的研究仍有一定的局限性。首先确切的细胞因子的最佳临界值尚不明确, 其次, 我们的研究患者仅选用临床分期为 FIGO IB1~IIA2 期的宫颈癌患者, 尚未对其他分期、未行根治性手术等治疗的患者进行研究, 对于术后治疗方案差异是否导致预后不同仍需进一步地加以研究并分析。

临床认为, Th1/Th2 细胞因子的失衡可能导致机体对肿瘤的免疫应答能力下降, 从而促进了肿瘤的进展和不良预后[11][12], 特别是 Th2 型免疫反应的增强和 Th1 型免疫反应的减弱可能共同促进了疾病的进展。综上所述, Th1/Th2 细胞因子水平是影响宫颈癌患者预后的重要因素, 有一定的预测价值。

声 明

本研究已通过临沂市肿瘤医院医学伦理委员会审批批准(审批号: KY2418), 所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

参考文献

- [1] Martínez-Rodríguez, F., Limones-González, J.E., Mendoza-Almanza, B., Esparza-Ibarra, E.L., Gallegos-Flores, P.I., Ayala-Luján, J.L., et al. (2021) Understanding Cervical Cancer through Proteomics. *Cells*, **10**, Article No. 1854. <https://doi.org/10.3390/cells10081854>
- [2] Rajaram, S. and Gupta, B. (2021) Screening for Cervical Cancer: Choices & Dilemmas. *Indian Journal of Medical Research*, **154**, 210-220. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_857_20
- [3] Olusola, P., Banerjee, H.N., Philley, J.V. and Dasgupta, S. (2019) Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer

- and Health Disparities. *Cells*, **8**, Article No. 622. <https://doi.org/10.3390/cells8060622>
- [4] Revathidevi, S., Murugan, A.K., Nakaoka, H., Inoue, I. and Munirajan, A.K. (2021) APOBEC: A Molecular Driver in Cervical Cancer Pathogenesis. *Cancer Letters*, **496**, 104-116. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.004>
- [5] 朱夕雅. Th1/Th2 类细胞因子在宫颈癌患者中的表达及与预后的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南大学, 2023.
- [6] 杜沛静, 侯晓慧, 尹晓丽, 等. 脓毒症患者淋巴细胞亚群及细胞因子特征分析及其与预后的关系[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(5): 401-404+384.
- [7] 曾素芬, 谢果晋, 张素贞, 等. Th1/Th2 型细胞因子谱在革兰阴性菌或阳性菌脓毒血症中的鉴别诊断及预后预测价值研究[J]. 新医学, 2023, 54(4): 277-281.
- [8] 刘凤娟. 宫颈癌术后切口感染危险因素分析及患者血清 PCT、CRP 和 IL-6 水平变化[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7): 1486-1488.
- [9] 欧武英, 陈芳, 王永卿, 等. 宫颈癌子宫切除术对患者机体免疫功能的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(5): 766-768.
- [10] 吴婷婷, 陈亮, 罗俊. Th1、Th2、Th17 细胞因子水平在耐多药结核病患者外周血中的变化及预后不良危险因素分析[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(6): 644-649.
- [11] 赵世财, 石平, 陈旭萍, 等. 微波消融联合 GP 方案对非小细胞肺癌患者肺功能、Th1、Th2 细胞因子及肿瘤标志物水平和预后生存的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(14): 1493-1497.
- [12] 韦安猛, 张伟华, 张春玲, 等. 肺癌患者化疗前后 Th1/Th2 细胞因子免疫反应状态变化及对预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(5): 746-751.