

血清TNF- α 、IL-6、IL-4水平与三阴性乳腺癌病理特征的相关性及其对复发转移的预测价值

张淑婷¹, 王宇翔¹, 王琳², 赵怡欣², 孔滨^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院乳腺外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月8日; 发布日期: 2026年5月18日

摘要

目的: 检测三阴性乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)患者中血清TNF- α 、IL-6、IL-4水平, 分析其与临床病理特征的相关性, 评估单项及联合检测对术后复发转移的预测效能。方法: 回顾性纳入青岛大学附属医院诊断并进行治疗的57例TNBC患者, 复发转移组13例, 未复发转移组44例。所有患者均测定TNF- α 、IL-6及IL-4水平, 收集患者的临床病理资料。分析血清TNF- α 、IL-6、IL-4水平与TNBC患者临床病理特征之间的相关性, 不满足正态性或方差齐性的两组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U检验), 多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验; 分类变量行卡方检验或Fisher精确检验。通过ROC曲线评估血清TNF- α 、IL-6及IL-4预测TNBC术后复发转移的价值。结果: 不同临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、Ki-67表达与TNBC患者的血清TNF- α 、IL-6、IL-4水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且血清TNF- α 、IL-6及IL-4高水平与临床分期、肿瘤直径、淋巴结转移状态、Ki-67增殖指数及脉管癌栓状态均呈正相关($P < 0.05$)。复发转移组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-4水平均高于未复发转移组($P < 0.05$)。血清TNF- α 、IL-6、IL-4预测TNBC复发转移的最佳截断值分别为2.215 pg/ml、2.930 pg/ml、1.325 pg/ml, 对应的灵敏度与特异度分别为: TNF- α (0.538, 0.862)、IL-6 (0.615, 0.841)、IL-4 (0.769, 0.818)。三项联合预测TNBC复发转移的准确度高于单项检测(三项联合AUC = 0.850 vs. 单项AUC < 0.800)。结论: 三阴性乳腺癌患者中, 血清TNF- α 、IL-6、IL-4水平与病理特征有相关性, 血清TNF- α 、IL-6、IL-4高水平与三阴性乳腺癌复发转移相关, 是复发转移的危险因素, 三项联合检测的预测效能优于单项检测, 是潜在的无创预后评估组合标志物。

关键词

三阴性乳腺癌, 肿瘤微环境, TNF- α , IL-6, IL-4

*通讯作者。

Serum Levels of TNF- α , IL-6, and IL-4 in Triple-Negative Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological Features and Prediction Value of Recurrence and Metastasis

Shuting Zhang¹, Yuxiang Wang¹, Lin Wang², Yixin Zhao², Bin Kong^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: April 14, 2026; accepted: May 8, 2026; published: May 18, 2026

Abstract

Objective: To determine serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-4 in triple-negative breast cancer (TNBC) patients, analyze their associations with clinicopathological features, and evaluate their predictive value for postoperative recurrence/metastasis. **Methods:** A retrospective cohort of 57 TNBC patients in the diagnosis and treatment by the Affiliated Hospital of Qingdao University (13 with recurrence/metastasis, 44 without) was enrolled. Serum TNF- α , IL-6, and IL-4 levels were measured, and clinicopathological data were collected. Correlations between serum cytokine levels and clinicopathological parameters were analyzed. For continuous variables with non-normal distribution or unequal variances, Mann-Whitney U test was used for two-group comparisons, and Kruskal-Wallis H test for multiple-group comparisons. Categorical variables were analyzed using chi-square test or Fisher's exact test. The predictive performance of serum cytokines for TNBC recurrence and metastasis was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** Comparison of serum TNF- α , IL-6, and IL-4 levels among TNBC patients with different clinical stages, tumor sizes, lymph node metastasis statuses, and Ki-67 expression levels revealed statistically significant differences (all $P < 0.05$). Elevated serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-4 were positively correlated with clinical stage, tumor diameter, lymph node metastasis, Ki-67 proliferation index, and tumor thrombus status ($P < 0.05$). Patients in the recurrence/metastasis group had significantly higher serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-4 than those in the non-recurrence/metastasis group ($P < 0.05$). The optimal cutoff values for serum TNF- α , IL-6, and IL-4 in predicting TNBC recurrence/metastasis were 2.215 pg/mL, 2.930 pg/mL, and 1.325 pg/mL, respectively, yielding corresponding sensitivities and specificities as follows: TNF- α (0.538, 0.862), IL-6 (0.615, 0.841), and IL-4 (0.769, 0.818). The combined model of the three markers achieved higher predictive accuracy for TNBC recurrence/metastasis than any single marker (AUC for the combined model = 0.850 vs. AUC < 0.800 for each individual marker). **Conclusion:** In patients with triple-negative breast cancer, serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-4 are correlated with pathological characteristics. High serum levels of these cytokines are associated with an increased risk of recurrence/metastasis and serve as risk factors. The combined detection of TNF- α , IL-6, and IL-4 offers superior predictive performance compared to single-marker detection, representing a potential non-invasive prognostic panel.

Keywords

Triple-Negative Breast Cancer, Tumor Microenvironment, TNF- α , IL-6, IL-4

Copyright © 2026 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. 背景

乳腺癌(Breast cancer, BC)已超过了肺癌, 成为了女性的首要癌症类型, 同时也是全球女性癌症死亡的主要原因[1]。乳腺癌表现出极高的异质性, 基于雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、和人表皮生长因子受体 2(HER-2)及 Ki-67 的表达特征, 将乳腺癌分为不同类型[2], 针对不同分子亚型乳腺癌, 临床诊疗指南治疗策略不同, 患者预后存在较大差异, 其中三阴性乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)被认为是高恶性且临床结局较差的乳腺癌亚型, 其特征是 ER、PR 及 HER2 表达为阴性[3]。在三阴性乳腺癌中, 肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)在肿瘤发生、发育和转移中发挥关键作用, 通过调节肿瘤细胞生长、免疫逃逸和血管新生等过程, 影响癌症进展[4], 还影响患者对治疗的反应和预后[5]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)作为 TME 中重要的免疫调节因子, 其血清水平与三阴性乳腺癌病理特征及复发转移密切相关。本研究旨在检测 TNBC 患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平, 分析其与临床病理特征的相关性, 评估单项及联合检测对术后复发转移的预测效能, 为 TNBC 预后分层、个体化治疗及复发监测提供实验依据与临床参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

2.1.1. 研究对象

回顾性收集 2022 年 1 月~2023 年 1 月于青岛大学附属医院西海岸院区就诊并行治疗的三阴性乳腺癌患者作为研究对象。本研究共纳入 57 例患者, 年龄 29~70 岁, 平均 51.60 ± 9.70 岁, 中位年龄 53 岁。

2.1.2. 纳入标准

- (1) 临床资料及各项检查数据完整;
- (2) 符合《乳腺癌诊疗指南(2022 年版)》中三阴性乳腺癌相关诊断标准;
- (3) 首次发病;
- (4) 术后未见残留肿瘤, 手术切缘为阴性。

2.1.3. 排除标准

- (1) 二次复发患者;
- (2) 术前即发生远处转移患者;
- (3) 患有精神系统疾病以及认知功能异常患者;
- (4) 合并其他恶性肿瘤、严重心功能不全、肝肾功能衰竭、自身免疫性疾病、严重感染性疾病或血液系统疾病。

2.2. 临床资料

2.2.1. 资料收集

通过医院 HIS 系统查阅患者病历, 收集患者年龄、身高、体重、BMI、糖尿病、高脂血症情况, 查阅病理结果, 采用美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版对术后标本进行 TNM 分期, 根据 TNM 结果将病例分为四个临床病理分期(Stage I, II, III, IV) [6]。记录临床分期、是否有腋窝淋巴结转移、p53、CK5/6、EGFR、

脉管癌栓及 Ki-67 指数。

2.2.2. 术后随访

所有患者术后通过门诊及登记系统随访 3 年, 通过乳腺超声、乳腺钼靶或病理穿刺等检查方式对患者复发转移情况进行评估, 若发现局部胸壁复发、存在淋巴结或远处器官转移则为乳腺癌术后复发转移。

2.3. 血清学检测

研究对象均于清晨空腹状态下采取外周静脉血样 3~5 ml, 室温静置 30 min 待血液自然凝固后, 于 4℃ 条件下以 3000 r/min (离心半径 15 cm) 离心 10 min。所有血清样本均标注患者编号、姓名缩写、采集时间点, 应用 RaiseCyte2L6C 流式细胞仪, 通过多重微球流式免疫荧光发光法测定患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 含量, 试剂盒来源于青岛瑞思凯尔生物科技有限公司。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 连续性变量采用均数 \pm 标准差进行描述, 不满足正态性或方差齐性的两组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验), 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 分类变量以例数(百分比)表示, 行卡方(χ^2)检验或 Fisher 精确检验。血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平与三阴性乳腺癌病理特征的相关性采用 Spearman 相关性分析方法, 绘制 ROC 曲线, ROC 曲线图分析法确定 TNF- α 、IL-4、IL-6 对三阴性乳腺癌术后复发预测的最佳截断值。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料分析

本研究共纳入 57 例三阴性乳腺癌患者, 年龄 29~70 岁, 平均 51.60 ± 9.70 岁, 中位年龄 53 岁。其中术后复发转移者 13 例(22.8%), 未复发转移者 44 例(77.2%), 两组间在年龄、身高、体重、体质指数、绝经状态、高脂血症、糖尿病状态差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组间一般资料差异无统计学意义(表 1)。

Table 1. Comparison of general data between the two groups

表 1. 两组患者一般资料的比较

	未复发转移组	复发转移组	χ^2/Z	P
年龄(岁)	52.27 \pm 1.38	49.31 \pm 3.19	0.967	0.338
身高(cm)	160.39 \pm 0.70	161.38 \pm 1.57	-0.650	0.519
体重(Kg)	62.63 \pm 1.35	64.65 \pm 3.18	-0.668	0.507
体质指数(Kg/m ²)	24.29 \pm 0.42	24.70 \pm 1.00	-0.438	0.663
绝经状态 n (%)			1.722	0.220
是	26 (59.1)	5 (38.5)		
否	18 (40.9)	8 (61.5)		
高脂血症 n (%)			0.000	1.000
是	13 (29.5)	4 (30.8)		
否	31 (70.5)	9 (69.2)		
糖尿病 n (%)			-	1.000
是	3 (6.8)	0 (0.0)		
否	41 (93.2)	13 (100)		

注: 分类变量使用样本量(百分比)表示, 连续性变量使用平均 \pm 标准差表示; Z: 不满足正态性或方差齐性的两组间采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验); -: Fisher 精确检验。

3.2. 两组患者病理特征的比较

通过分析发现, 复发转移与患者临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、CK5/6 表达、Ki-67 指数、脉管癌栓有关($P < 0.05$), 而与组织学分级、p53、EGFR 表达无关($P > 0.05$) (表 2)。

Table 2. Comparison of pathological features between the two groups

表 2. 两组患者病理特征的比较

指标	例数	未复发转移组	复发转移组	χ^2/Z	P
临床分期				8.021	0.018*
Stage I	19	18 (94.7)	1 (5.3)		
Stage II	28	21 (75.0)	7 (25.0)		
Stage III	10	5 (50.0)	5 (50.0)		
肿瘤大小				-	0.001*
≤ 2 cm	22	22 (100.0)	0 (0.0)		
> 2 cm	35	22 (62.9)	13 (37.1)		
淋巴结转移				5.083	0.024*
否	33	29 (87.9)	4 (12.1)		
是	24	15 (62.5)	9 (37.5)		
组织学分级				2.824	0.093
1~2 级	27	24 (88.9)	3 (11.1)		
3 级	30	20 (66.7)	10 (33.3)		
p53 表达				3.321	0.068
阴性	28	25 (89.3)	3 (10.7)		
阳性	29	19 (65.5)	10 (34.5)		
CK5/6				4.414	0.036*
阴性	21	13 (61.9)	8 (38.1)		
阳性	36	31 (86.1)	5 (13.9)		
EGFR 表达				0.000	1.000
阴性	16	12 (75.0)	4 (25.0)		
阳性	41	32 (78.0)	9 (22.0)		
脉管癌栓				5.542	0.019*
无	41	35 (85.4)	6 (14.6)		
有	16	9 (56.3)	7 (43.8)		
Ki-67 (%)		53.70 \pm 3.37	72.31 \pm 4.41	-2.730	0.006*

注: 分类变量使用样本量(百分比)表示; -: Fisher 精确检验; 表中所有具有统计学显著性的 P 值($P < 0.05$)均以*表示。

3.3. 不同临床病理特征三阴性乳腺癌患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平比较

研究发现,不同临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、Ki-67 指数、脉管癌栓患者的血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同组织学分级、p53 表达、EGFR 表达与患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平差异无统计学意义,不同 CK5/6 表达患者血清 TNF- α 、IL-4 水平差异无统计学意义,而血清 IL-6 水平差异有统计学意义($P = 0.043$) (表 3)。

Table 3. Comparison of serum TNF- α , IL-6, and IL-4 levels in triple-negative breast cancer patients with different clinicopathological features

表 3. 不同临床病理特征三阴性乳腺癌患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平比较

指标	例数	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
临床分期				
Stage I	19	1.45 \pm 0.11	1.78 \pm 0.20	0.81 \pm 0.06
Stage II	28	1.78 \pm 0.09	2.46 \pm 0.19	1.23 \pm 0.07
Stage III	10	2.90 \pm 0.26	3.10 \pm 0.37	1.53 \pm 0.15
K		20.480	9.144	20.104
P		<0.001*	0.010*	<0.001*
肿瘤大小				
≤ 2 cm	22	1.47 \pm 0.10	1.77 \pm 0.17	0.87 \pm 0.06
>2 cm	35	2.11 \pm 0.13	2.72 \pm 0.18	1.32 \pm 0.07
Z		-3.538	-3.271	-3.764
P		<0.001*	0.001*	<0.001*
淋巴结转移				
否	33	1.53 \pm 0.16	1.91 \pm 0.14	0.99 \pm 0.07
是	24	2.34 \pm 0.17	2.96 \pm 0.23	1.36 \pm 0.09
Z		-3.998	-3.273	-3.064
P		<0.001*	0.001*	0.002*
组织学分级				
1~2 级	27	1.79 \pm 0.10	2.17 \pm 0.18	1.12 \pm 0.08
3 级	30	1.94 \pm 0.16	2.51 \pm 0.22	1.17 \pm 0.09
Z		-0.448	-0.895	-0.136
P		0.654	0.371	0.892
p53 表达				
阴性	28	1.92 \pm 0.16	2.29 \pm 0.19	1.05 \pm 0.08
阳性	29	1.82 \pm 0.12	2.40 \pm 0.21	1.24 \pm 0.08

续表

Z		-0.0248	-0.032	-1.645
P		0.804	0.975	0.100
CK5/6				
阴性	21	2.00 ± 0.19	2.67 ± 0.21	1.26 ± 0.09
阳性	36	1.79 ± 0.10	2.16 ± 0.19	1.08 ± 0.07
Z		-1.060	-2.027	-1.705
P		0.289	0.043*	0.088
EGFR 表达				
阴性	16	1.92 ± 0.24	2.32 ± 0.24	1.23 ± 0.10
阳性	41	1.85 ± 0.10	2.36 ± 0.18	1.11 ± 0.07
Z		-0.436	-0.009	-1.102
P		0.663	0.993	0.271
脉管癌栓				
无	41	1.56 ± 0.07	1.98 ± 0.13	0.97 ± 0.05
有	16	2.65 ± 0.18	3.29 ± 0.25	1.59 ± 0.09
Z		-5.007	-3.907	-4.602
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*
Ki-67				
<60%	21	1.32 ± 0.08	1.80 ± 0.17	0.86 ± 0.06
≥60%	36	2.19 ± 0.12	2.67 ± 0.19	1.31 ± 0.07
Z		-4.846	-2.796	-3.774
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*

注: Z: 不满足正态性或方差齐性的两组间采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验); K: 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 表中所有具有统计学显著性的 P 值($P < 0.05$)均以*表示。

3.4. 血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平与三阴性乳腺癌患者临床病理特征的相关性分析

相关性分析结果显示, 血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 高水平表达与临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移状态、Ki-67 指数、脉管癌栓表达均呈正相关($P < 0.05$), 临床分期晚、肿瘤直径 > 2 cm、有淋巴结转移、Ki-67 高表达、脉管癌栓阳性三阴性乳腺癌患者的血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平高于临床分期早、肿瘤直径 ≤ 2 cm、无淋巴结转移者、Ki-67 低表达、脉管癌栓阴性患者(表 4)。

3.5. 两组患者血清 TNF- α 、IL-4、IL-6 水平比较

复发转移组患者血清 TNF- α 水平高于未复发转移组, 差异有统计学意义($P = 0.042$); 复发转移组患者血清 IL-6 水平高于未复发转移组, 差异有统计学意义($P = 0.003$); 复发转移组患者血清 IL-4 水平高于未复发转移组, 差异有统计学意义($P = 0.003$); 三阴性乳腺癌复发转移与 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平有关(表 5)。

Table 4. Correlation analysis of serum TNF- α , IL-6, and IL-4 levels with clinicopathological features in triple-negative breast cancer patients**表 4.** 血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平与三阴性乳腺癌患者临床病理特征的相关性分析

指标	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
临床分期			
r_s	0.628	0.427	0.592
P	<0.001*	0.001*	<0.001*
肿瘤大小			
r_s	0.473	0.437	0.503
P	<0.001*	0.001*	<0.001*
淋巴结转移			
r_s	0.534	0.437	0.410
P	<0.001*	0.001*	0.002*
组织学分级			
r_s	0.060	0.120	0.018
P	0.658	0.375	0.893
p53 表达			
r_s	-0.033	0.004	0.220
P	0.807	0.975	0.100
CK5/6			
r_s	-0.014	-0.271	-0.228
P	0.293	0.042*	0.088
EGFR 表达			
r_s	0.058	0.001	-0.147
P	0.667	0.993	0.274
脉管癌栓			
r_s	0.669	0.522	0.615
P	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Ki-67			
r_s	0.648	0.374	0.504
P	<0.001*	0.004*	<0.001*

注: r_s 为 Spearman 相关系数; 表中所有具有统计学显著性的 P 值($P < 0.05$)均以*表示。

Table 5. Comparison of serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-4 between the two groups
表 5. 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平比较

组别	例数	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)
未复发转移组	44	1.72 \pm 0.80	2.08 \pm 0.13	1.04 \pm 0.06
复发转移组	13	2.37 \pm 0.70	3.27 \pm 0.34	1.50 \pm 0.13
Z		-2.029	-3.015	-2.987
P		0.042*	0.003*	0.003*

注: Z: 不满足正态性或方差齐性的两组间采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验); 表中所有具有统计学显著性的 P 值(P < 0.05)均以*表示。

3.6. 血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平对三阴性乳腺癌患者术后复发的预测价值

受试者工作曲线显示, 血清 TNF- α 的最佳截断值为 2.215 (灵敏度为 0.538, 特异度为 0.862); 血清 IL-6 的最佳截断值为 2.930 (灵敏度为 0.615, 特异度为 0.841); 血清 IL-4 的最佳截断值为 1.325 (灵敏度为 0.769, 特异度为 0.818); 三者联合检测 ROC 曲线下面积为 0.850, 此时其预测患者术后复发转移的灵敏度为 0.846, 特异度为 0.818 (图 1) (表 6)。

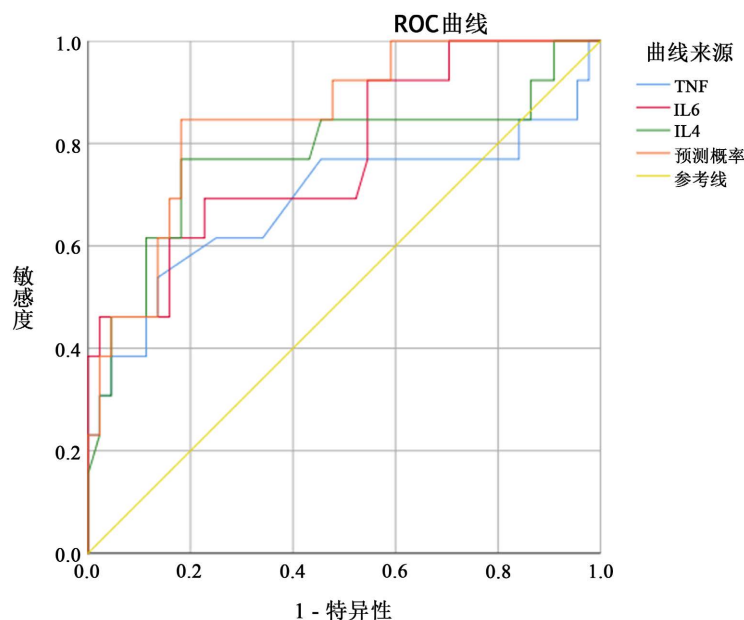


Figure 1. ROC curve of combined serum TNF- α , IL-6, and IL-4 for predicting postoperative recurrence in patients with triple-negative breast cancer

图 1. 三阴性乳腺癌患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 联合预测术后复发的 ROC 曲线

Table 6. Comparison of diagnostic performance of TNF- α , IL-6, and IL-4 alone and in combination
表 6. TNF- α 、IL-6、IL-4 单独与联合诊断效能比较

指标	AUC (95% CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳截断值	P
TNF- α	0.686 (0.484~0.889)	0.538	0.862	0.402	2.215 pg/ml	0.043*
IL-6	0.777 (0.626~0.928)	0.615	0.841	0.456	2.930 pg/ml	0.003*

续表

IL-4	0.774 (0.601~0.948)	0.769	0.818	0.587	1.325 pg/ml	0.003*
联合检测	0.850 (0.735~0.965)	0.846	0.818	0.664		<0.001*

注: AUC, 曲线下面积; 95% CI, 95%置信区间; 约登指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1; 表中所有具有统计学显著性的 P 值(P < 0.05)均以*表示。

4. 讨论

TNF- α 结合受体激活 c-Jun、激活蛋白-1 (activating protein-1, AP1)、MAPKs、Akt、TAZ 和 c-Jun N 末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/P38 [7], 也可通过非典型的 NF- κ B 途径激活参与肿瘤生成、癌症复发和转移[8]。TNF- α 可以通过提高 ERK1/2 磷酸化水平激活 MAPK/ERK 信号通路促进癌细胞迁移[9], 还可诱导上皮细胞向间充质转化和肿瘤细胞的侵袭性促进转移[10]。TNF- α 过度表达常与癌症侵袭行为和预后不良相关, 也复发风险增加有关[11][12]。TNF- α 乳腺癌患者血清中则呈现高水平表达[13]。徐瑞等研究发现, 与无淋巴结转移的乳腺癌患者相比, 发生淋巴结转移的患者血清 TNF- α 水平显著升高[14]。Xian-Long Zhou 等人研究进一步证实 TNF- α 的表达与乳腺癌组织中的肿瘤大小、肿瘤分期及淋巴结转移显著且高度相关(P < 0.05) [15]。

IL-6 能够通过受体结合激活 JAK/STAT3、MAPK、PI3K/Akt 通路及促进细胞增殖、存活和侵入性的下游靶点[16]。IL-6 还调节免疫环境, 创造免疫抑制环境, 促进肿瘤生长[7]。研究发现, IL-6 可通过介导癌细胞中的转谷氨酰胺酶 2(TG2)表达, 促进肿瘤侵袭性, 包括远处血源性转移[17]。IL-6 信号通路也通过影响上皮细胞向间充质的转换促进癌细胞转移[18]。高水平的 IL-6 会促进乳腺癌组织中细胞生长并维持侵袭性表型[19], 与乳腺癌的不良预后有关[20]。研究发现, 乳腺癌患者血清 IL-6 升高, 与乳腺肿瘤分期[21]、转移部位数量增加以及整体预后差相关[22], 血清 IL-6 被确定为乳腺癌患者整体生存期的独立不良预后变量, 血清 IL-6 水平偏高与整体生存率较低相关[23]。

IL-4 可通过受体结合激活 STAT6、PI3K/Akt 和 MAPK 通路, 进而对多个细胞过程产生下游影响[24]。IL-4 能够在乳腺癌细胞中重新编程葡萄糖和谷氨酰胺代谢, IL-4 诱导的谷氨酰胺代谢促进癌细胞的生长[25]。IL-4 可通过促进 M2 巨噬细胞极化和肿瘤免疫逃逸, 从而促进乳腺癌进展[26]。在乳腺癌中, 抗凋亡蛋白通常表达水平较高, IL-4 能增强抗凋亡蛋白的表达水平, 并防止暴露于药物时诱导的细胞死亡, 提高化疗耐药性[27]。乳腺癌中 IL-4 的表达水平均有所升高, IL-4 通过对 T 细胞的免疫抑制、增加癌细胞增殖、抗凋亡以及增强癌干细胞存活率促进乳腺癌发展[28]。不仅 IL-4 水平升高, 乳腺癌细胞表面也高频率地表达 IL-4R [29]。乳腺癌患者(尤其是激素受体阴性的患者)血清中 IL-4 水平显著升高, 并且血清 IL-4 水平偏高的乳腺癌患者预后较差[30]。

本研究发现, 三阴性乳腺癌患者中, 临床分期晚、肿瘤直径 > 2 cm、有淋巴结转移、Ki-67 高表达、脉管癌栓阳性患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平高于临床分期早、肿瘤直径 \leq 2 cm、无淋巴结转移者、Ki-67 低表达、脉管癌栓阴性患者。血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 在 TNBC 的复发转移组患者中呈现高水平表达。这一现象提示, 血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-4 等炎症因子的升高可能是预后不良的潜在生物标志物。三者信号通路上存在交叉, 可通过复杂的信号通路网络发挥作用。本研究发现血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 预测 TNBC 患者复发转移的受试者工作特征(ROC)曲线分别为 0.686、0.777、0.774, 而三者联合检测 ROC 曲线下面积为 0.850, 表明单一的血清炎症因子检测存在一定局限性, 而 TNF- α 、IL-6、IL-4 联合检测可提高对 TNBC 患者复发转移的预测效能, 本研究创新性将 TNF- α 、IL-6、IL-4 三种血清炎症因子结合起来提供更为可靠的预测依据。

此前朱金成等已有研究证实多模态超声特征及血清 IL-4、TNF- α 检测预测 TNBC 患者术后复发转移具有一定预测价值[31]。G Tripsianis 等研究发现高 IL-6 和 TNF- α 的共表达与淋巴结(>3 个)受累和淋巴管血管侵犯显著相关,且生存期更短、死亡风险更高[32]。TNF- α 可以诱导 IL-6 的转录[33], TNF- α 可激活 NF- κ B, 而 NF- κ B 在诱导 IL-6 转录中起重要作用[34]。IL-4/IL-4R 信号通路的激活可增强 IL-6 细胞因子的分泌,通过自分泌效应促进肿瘤进展[35]。TNF- α 可以通过激活 NF- κ B 通路诱导 IL-6 的表达; IL-4 的高表达可能进一步促进 IL-6 的分泌。血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 协同发挥作用,因此三者联合检测复发转移的预测效能可能会优于单项检测。

综上所述,三阴性乳腺癌患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平与临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移、Ki-67 指数、脉管癌栓相关。血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 高水平与三阴性乳腺癌复发转移相关,可预测复发转移风险。三项联合检测的预测效能优于单项检测,是有潜力的无创预后评估组合标志物,可为临床预后分层、个体化治疗及复发监测提供重要参考。检测血清 TNF- α 、IL-6、IL-4 水平可帮助尽早识别高危复发患者,为其制定更积极的辅助治疗方案(如增加化疗强度或延长随访时间)及个体化免疫联合治疗提供了重要理论依据。

5. 研究局限性与展望

本研究为单中心回顾性研究,样本量相对有限,回顾性研究预测复发转移价值相对受限;未综合考虑其他重要的免疫微环境指标,这可能影响预测的准确性;缺乏深入的细胞学或分子生物学验证,具体的信号通路机制仍需进一步实验。本研究是一项探索性研究,其结论需要未来更大规模、设计更严谨的前瞻性研究来证实;进一步完善其他指标,与 TILs、PD-L1 等其他标志物进行比较讨论,分析其潜在的临床应用场景(例如,动态监测指标,或与病理指标互补),以验证 TNF- α 、IL-6、IL-4 作为预后标志物的可靠性和普适性;深入探究 TNF- α 、IL-6、IL-4 的作用机制,尤其是这三种细胞因子之间可能的相互作用机制,未来可探索针对这些细胞因子的靶向治疗或免疫调节策略(如 IL-6 受体拮抗剂、IL4 受体拮抗剂)的临床应用潜力,从而不仅用于预测,更用于干预。

声明

本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号:QYFYWZLL50065),患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., *et al.* (2013) Personalizing the Treatment of Women with Early Breast Cancer: Highlights of the ST Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **24**, 2206-2223.
- [3] Pareja, F. and Reis-Filho, J.S. (2018) Triple-Negative Breast Cancers—A Panoply of Cancer Types. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 347-348. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0001-7>
- [4] Binnewies, M., Roberts, E.W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D.F., Merad, M., *et al.* (2018) Understanding the Tumor Immune Microenvironment (TIME) for Effective Therapy. *Nature Medicine*, **24**, 541-550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>
- [5] Deepak, K.G.K., Vempati, R., Nagaraju, G.P., Dasari, V.R., S., N., Rao, D.N., *et al.* (2020) Tumor Microenvironment: Challenges and Opportunities in Targeting Metastasis of Triple Negative Breast Cancer. *Pharmacological Research*, **153**, Article ID: 104683. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104683>
- [6] Giuliano, A.E., Edge, S.B. and Hortobagyi, G.N. (2018) Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 1783-1785. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6>
- [7] Habanjar, O., Bingula, R., Decombat, C., Diab-Assaf, M., Caldefie-Chezet, F. and Delort, L. (2023) Crosstalk of

- Inflammatory Cytokines within the Breast Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms24044002>
- [8] Liu, W., Lu, X., Shi, P., Yang, G., Zhou, Z., Li, W., *et al.* (2020) TNF- α Increases Breast Cancer Stem-Like Cells through Up-Regulating TAZ Expression via the Non-Canonical NF- κ B Pathway. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1804. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58642-y>
- [9] Wolczyk, D., Zaremba-Czogalla, M., Hryniewicz-Jankowska, A., Tabola, R., Grabowski, K., Sikorski, A.F., *et al.* (2016) TNF- α Promotes Breast Cancer Cell Migration and Enhances the Concentration of Membrane-Associated Proteases in Lipid Rafts. *Cellular Oncology*, **39**, 353-363. <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0280-x>
- [10] Ben-Baruch, A. (2011) The Tumor-Promoting Flow of Cells into, within and out of the Tumor Site: Regulation by the Inflammatory Axis of TNF- α and Chemokines. *Cancer Microenvironment*, **5**, 151-164. <https://doi.org/10.1007/s12307-011-0094-3>
- [11] Storci, G., Sansone, P., Mari, S., D'Uva, G., Tavorari, S., Guarnieri, T., *et al.* (2010) TNF α Up-Regulates SLUG via the NF-KappaB/HIF1 α Axis, Which Imparts Breast Cancer Cells with a Stem Cell-Like Phenotype. *Journal of Cellular Physiology*, **225**, 682-691. <https://doi.org/10.1002/jcp.22264>
- [12] Mantovani, A., Marchesi, F., Porta, C., Sica, A. and Allavena, P. (2007) Inflammation and Cancer: Breast Cancer as a Prototype. *The Breast*, **16**, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.07.013>
- [13] Alfano, C.M., Peng, J., Andridge, R.R., Lindgren, M.E., Povoski, S.P., Lipari, A.M., *et al.* (2017) Inflammatory Cytokines and Comorbidity Development in Breast Cancer Survivors versus Noncancer Controls: Evidence for Accelerated Aging? *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 149-156. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.1883>
- [14] 徐瑞, 邱彤璐, 梅杰, 等. 肿瘤坏死因子- α 促进乳腺癌转移的分子机制研究[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(1): 20-25.
- [15] Zhou, X., Fan, W., Yang, G. and Yu, M. (2014) The Clinical Significance of PR, ER, NF- κ B, and TNF- α in Breast Cancer. *Disease Markers*, **2014**, Article ID: 494581. <https://doi.org/10.1155/2014/494581>
- [16] Chen, J., Wei, Y., Yang, W., Huang, Q., Chen, Y., Zeng, K., *et al.* (2022) IL-6: The Link between Inflammation, Immunity and Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 903800. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.903800>
- [17] Oh, K., Ko, E., Kim, H.S., Park, A.K., Moon, H., Noh, D., *et al.* (2011) Transglutaminase 2 Facilitates the Distant Hematogenous Metastasis of Breast Cancer by Modulating Interleukin-6 in Cancer Cells. *Breast Cancer Research*, **13**, R96. <https://doi.org/10.1186/bcr3034>
- [18] Sullivan, N.J., Sasser, A.K., Axel, A.E., Vesuna, F., Raman, V., Ramirez, N., *et al.* (2009) Interleukin-6 Induces an Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotype in Human Breast Cancer Cells. *Oncogene*, **28**, 2940-2947. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.180>
- [19] Sansone, P., Storci, G., Tavorari, S., Guarnieri, T., Giovannini, C., Taffurelli, M., *et al.* (2007) IL-6 Triggers Malignant Features in Mammospheres from Human Ductal Breast Carcinoma and Normal Mammary Gland. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 3988-4002. <https://doi.org/10.1172/jci32533>
- [20] Shimura, T., Shibata, M., Gonda, K., Murakami, Y., Noda, M., Tachibana, K., *et al.* (2019) Prognostic Impact of Interleukin-6 and C-Reactive Protein on Patients with Breast Cancer. *Oncology Letters*, **17**, 5139-5146. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10183>
- [21] Kozłowski, L., Zakrzewska, I., Tokajuk, P., *et al.* (1995) Concentration of Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) and Interleukin-10 (IL-10) in Blood Serum of Breast Cancer Patients. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*, **48**, 82-84.
- [22] Salgado, R., Junius, S., Benoy, I., Van Dam, P., Vermeulen, P., Van Marck, E., *et al.* (2003) Circulating Interleukin-6 Predicts Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **103**, 642-646. <https://doi.org/10.1002/ijc.10833>
- [23] Bachelot, T., Ray-Coquard, I., Menetrier-Caux, C., Rastkha, M., Duc, A. and Blay, J. (2003) Prognostic Value of Serum Levels of Interleukin 6 and of Serum and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Hormone-Refractory Metastatic Breast Cancer Patients. *British Journal of Cancer*, **88**, 1721-1726. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600956>
- [24] Keegan, A.D., Leonard, W.J. and Zhu, J. (2021) Recent Advances in Understanding the Role of IL-4 Signaling. *Faculty Reviews*, **10**, Article No. 71. <https://doi.org/10.12703/r/10-71>
- [25] Venmar, K.T., Kimmel, D.W., Cliffl, D.E. and Fingleton, B. (2015) IL4 Receptor A Mediates Enhanced Glucose and Glutamine Metabolism to Support Breast Cancer Growth. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1853**, 1219-1228. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.02.020>
- [26] Zheng, Y., Ren, S., Zhang, Y., Liu, S., Meng, L., Liu, F., *et al.* (2022) Circular RNA circWWC3 Augments Breast Cancer Progression through Promoting M2 Macrophage Polarization and Tumor Immune Escape via Regulating the Expression and Secretion of IL-4. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02686-9>

-
- [27] Todaro, M., Lombardo, Y., Francipane, M.G., Alea, M.P., Cammareri, P., Iovino, F., *et al.* (2008) Apoptosis Resistance in Epithelial Tumors Is Mediated by Tumor-Cell-Derived Interleukin-4. *Cell Death & Differentiation*, **15**, 762-772. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402305>
- [28] Gocheva, V., Wang, H., Gadea, B.B., Shree, T., Hunter, K.E., Garfall, A.L., *et al.* (2010) IL-4 Induces Cathepsin Protease Activity in Tumor-Associated Macrophages to Promote Cancer Growth and Invasion. *Genes & Development*, **24**, 241-255. <https://doi.org/10.1101/gad.1874010>
- [29] Obiri, N.I., Siegel, J.P., Varricchio, F. and Puri, R.K. (1994) Expression of High-Affinity IL-4 Receptors on Human Melanoma, Ovarian and Breast Carcinoma Cells. *Clinical and Experimental Immunology*, **95**, 148-155. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1994.tb06029.x>
- [30] König, A., Vilsmaier, T., Rack, B., *et al.* (2016) Determination of Interleukin-4, -5, -6, -8 and -13 in Serum of Patients with Breast Cancer before Treatment and Its Correlation to Circulating Tumor Cells. *Anticancer Research*, **36**, 3123-3130.
- [31] 朱金成, 叶航, 王娅囡, 等. 多模态超声特征及血清 IL-4、TNF- α 检测预测三阴性乳腺癌术后复发转移的价值[J]. 放射学实践, 2023, 38(11): 1452-1457.
- [32] Tripsianis, G., Papadopoulou, E., Anagnostopoulos, K., Botaitis, S., Katotomichelakis, M., Romanidis, K., *et al.* (2014) Coexpression of IL-6 and TNF- α : Prognostic Significance on Breast Cancer Outcome. *Neoplasma*, **61**, 205-212. https://doi.org/10.4149/neo_2014_026
- [33] Murakami, M., Kamimura, D. and Hirano, T. (2019) Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*, **50**, 812-831. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.027>
- [34] Wolf, J., Rose-John, S. and Garbers, C. (2014) Interleukin-6 and Its Receptors: A Highly Regulated and Dynamic System. *Cytokine*, **70**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.024>
- [35] Dai, Y., Ji, Z., Liang, H., Jiang, M., Wang, L., Bao, X., *et al.* (2024) cd44v5 Domain Regulates Crosstalk between TNBC Cells and Tumor-Associated Macrophages by Enhancing the IL-4R/STAT3 Axis. *Cancer Science*, **115**, 2235-2253. <https://doi.org/10.1111/cas.16200>