

## IL-6 与宫颈癌的研究进展

马晓钰<sup>1</sup>, 孙晓革<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古医科大学附属医院 放疗科)

**摘要:** 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,高危型 HPV(human papillomavirus)持续感染为其主要病因。近期研究发现,炎症与肿瘤之间有着密切的联系,其中炎症因子 IL-6(interleukin-6)可通过与 HPV E6/E7 蛋白相互作用、促进 STAT3(signal transduction and transcriptional activators-3)磷酸化、促进宫颈癌相关基因高表达而导致癌症的发生。与之相对应的通过药物阻断 IL-6 介导的各种信号通路可抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、缓解细胞耐药等发挥抗肿瘤作用,为宫颈癌的治疗提供了新策略。本文对 IL-6 与 HPV、宫颈癌的发生和治疗方面的研究进展进行综述。

**关键词:** IL-6, HPV, 宫颈癌

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-9388(2020)02-0247-04

## RESEARCH PROGRESS OF IL-6 AND CERVICAL CANCER

MA Xiao-yu, SUN Xiao-ge

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

**Abstract:** Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in women, and persistent infection of high-risk HPV (human papillomavirus) is the main cause. Recent research has found that there's a strong link between inflammation and tumors. And the inflammatory factor IL-6 (interleukin-6) can cause cancer by interacting with HPV E6/E7 protein, promoting the phosphorylation of STAT3 (signal transduction and transcriptional activators-3), and promoting the high expression of genes related to cervical cancer. Correspondingly, blocking various signaling pathways mediated by IL-6 through drugs can inhibit cell proliferation, promote cell apoptosis, alleviate cell resistance and play an anti-tumor role, which provides a new strategy for the treatment of cervical cancer. In this paper, the research progress of IL-6 with respect to the development and treatment of cervical cancer and HPV will be reviewed.

**Key words:** IL-6, HPV, cervical cancer

宫颈癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着广大女性的生命财产安全,发病率和死亡率逐年递增,并呈现出年轻化的趋势,危害程度大大增加<sup>[1]</sup>。目前已经明确高危型 HPV 的持续感染为宫颈癌的独立危险因素,但大部分 HPV 感染者可自

愈,仅有少数感染者发展为慢性炎症,最终引发宫颈癌,许多研究都在进一步明确与 HPV 有协同作用的因素,如阴道炎症微环境<sup>[2]</sup>、单纯疱疹病毒 2 型和沙眼衣原体等<sup>[3]</sup>。在研究过程中,参与炎症过程并具有多种功能的细胞因子进入了研究者的视线,已

收稿日期: 2020-03-01; 修回日期: 2020-04-02

作者简介: 马晓钰(1996-),女,内蒙古医科大学2019级在读研究生。

通讯作者: 孙晓革,主任医师,硕士研究生导师, E-mail: sunxiaoge789@126.com 内蒙古医科大学附属医院放疗科, 010050。

经发现 IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ )、TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )、IL-2、IL-6、IL-10 和 IL-12 等多种细胞因子在不同程度的宫颈病变中具有不同的变化趋势,对疾病的进展和预后有一定预测意义,但在这些繁多的因子中尚没有明确一个变化显著的、更加敏感的对治疗有指导意义的因子。

近期研究表明 IL-6 可与 HPVE6 蛋白形成正反馈环,通过 IL-6/JAK/STAT3 通路上调 MALAT1 (Metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1) 基因的表达<sup>[4]</sup>、抑制宫颈癌细胞凋亡、促进宫颈癌细胞的生存、增殖和进展<sup>[5]</sup>及促进肿瘤干细胞在紫杉醇耐药细胞中的富集<sup>[6]</sup>。因此,细胞因子 IL-6 在宫颈癌的发生和发展过程中具有重要作用,可以为进一步寻找一种更加精确的、能够反应病情变化和评估预后的新型标记物及今后的免疫治疗提供新方法。本文将从 IL-6 概述、IL-6 与 HPV 的关系、及其与宫颈癌的发生和治疗等方面的研究进展进行综述。

## 1 IL-6 概述

人类 IL-6 是一种由 212 个氨基酸构成的多功能蛋白质,可由巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞、成纤维细胞和上皮细胞分泌而来,在机体炎症免疫过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。IL-6 基因定位于 7 号染色体短臂 15 区 3 带 (7p15.3),具有 6 个外显子,通过与 IL-6 受体结合发挥作用,参与炎症反应、促进 B 细胞的成熟、在自身免疫性疾病和感染存在的情况下充当内源性致热源等,广泛表达于膀胱、胆囊、阑尾等 14 种组织中<sup>[8]</sup>。近期研究发现 IL-6 在多种肿瘤的发生和发展中具有关键作用。IL-6/JAK/STAT3 通路在多种恶性肿瘤中异常高活化,这种高活化通常与不良的临床预后相关,且在肿瘤微环境中,IL-6/JAK/STAT3 信号作用于肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭和转移,同时强烈抑制抗肿瘤免疫反应,抑制该通路后可抑制肿瘤细胞生长和刺激抗肿瘤免疫<sup>[9]</sup>。在肝癌细胞中 HO-1 (heme oxygenase-1, 血红素加氧酶-1) 是 IL-6 诱导的抗肿瘤基因,IL-6 通过 JAK/STAT3 途径诱导人 HO-1 基因在 HepG2 细胞中表达,但由于存在 IL-6 和 HO-1 的负反馈通路造成肿瘤的进展<sup>[10]</sup>。阴道毛滴虫可以刺激前列腺上皮细胞产生 IL-6,通过诱导 thp-1 (human myeloid leukemia mononuclear cells) 来源的巨噬细胞 M2 极化,

促进前列腺癌细胞增殖<sup>[11]</sup>。另外,在小鼠模型中,手术中使用七氟醚进行麻醉,可增加血清 IL-6 水平,通过激活 STAT3,使 CD11b+ 髓细胞浸润肺,促进了乳腺癌肺转移的发生<sup>[12]</sup>。随着对 IL-6 生理功能的不断发现,其在恶性肿瘤中的作用不容忽视,尤其对于有明确 HPV 感染的宫颈癌来说,IL-6 既能介导炎症反应,又能通过各种旁路引起宫颈上皮细胞的癌变,使其有望成为宫颈癌的新型标记物,并成为免疫治疗的新靶点。

## 2 IL-6 与宫颈癌

IL-6 被认为是一种多效性因子,是炎症与癌症之间的桥梁,其水平高低与宫颈病变呈正相关,可能在 HPV 持续感染和宫颈癌的发生中发挥重要作用。同时,用包括 IL-6 在内的细胞因子来预测 HPV 感染着的疾病进展风险,其敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均优于 TCT (liquid-based cytology test)<sup>[13]</sup>,展现出了其成为下一个肿瘤标记物的潜质。

### 2.1 IL-6 与 HPV

HPV 是一种双链环状 DNA 病毒,以人为唯一宿主,通过感染皮肤、黏膜引起细胞病变,其中高危型 HPV 感染率与严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>,主要通过其 E6 蛋白与泛素连接酶 E6AP 结合,诱导 p53 降解,抑制 p53 依赖的信号通路;E7 癌蛋白与视网膜母细胞瘤家族蛋白 (pRb、p107 和 p130) 相结合,阻断其与 E2F 转录因子家族的连接,使细胞和病毒 DNA 复制所需的细胞蛋白转活化,促进肿瘤的发生<sup>[15]</sup>。有许多研究表明 IL-6 可与 HPV 的 E6 和 E7 蛋白形成正反馈作用,共同促进癌细胞的形成。

MALAT1 基因是一个长链非编码 RNA,是新发现的与宫颈癌有关的基因,在宫颈癌中高表达,对宫颈癌的发展具有重要作用。研究表明:HPV18 的 E6/E7 蛋白可激活 IL-6/STAT3 通路,而 IL-6/STAT3 又反过来增强了宫颈癌 HeLa 细胞中 HPV18E6/E7 的表达,HPV18 E6/E7 和 IL-6/STAT3 均参与了 MALAT1 的表达,并协同作用引起了 MALAT1 基因的上调<sup>[4]</sup>。此外,在角质细胞中细胞因子 IL-6 的表达由来自 HPV16、18、62 和 84 型的 E6、E7 蛋白调节,特别是高危 HPV16 和 HPV18 E6\* (截断的 E6\* 亚型),因为在表达高危 HPV16E6 或 HPV18E6 蛋白的 HaCaT 细胞中,仅表达截断的 E6\* 亚型,使得 IL-

6 过表达增强,可能有助于促进炎性和高度增殖的微环境,这种微环境长期保留,最终导致宫颈肿瘤发生<sup>[16]</sup>。

## 2.2 IL-6 与宫颈癌的发生

信号转导和转录激活剂 3(STAT3)是 STAT 家族中的一员,在细胞因子和生长因子的作用下被受体相关激酶磷酸化,形成同源或异源二聚体,然后进入细胞核中,发挥转录激活剂的作用,在细胞生长和凋亡中起到重要作用<sup>[17]</sup>。研究表明,STAT3 能促进人宫颈癌 HeLa 细胞增殖,影响凋亡相关蛋白 Bcl-2、Caspase-3 及自噬相关基因 Beclin1 和 C3- $\beta$  的蛋白表达从而抑制宫颈癌细胞的自噬与凋亡<sup>[18]</sup>。然而,在 HPV 阳性的子宫颈癌细胞中,STAT3 的磷酸化主要由促炎细胞因子白细胞介素 6 (IL-6)介导:HR-HPV E6 激活 NF $\kappa$ B,诱导 IL-6 表达,IL-6 与含 gp130 的受体复合物结合后促进 STAT3 的磷酸化和核移位,而且 STAT3 和 IL-6 之间存在一个自分泌正反馈环,导致宫颈癌细胞 IL-6 水平和 STAT3 蛋白表达及磷酸化水平增加,促进宫颈癌细胞的生存、增殖和进展<sup>[5]</sup>。与临床研究所发现的在宫颈鳞癌<sup>[19]</sup>和腺癌<sup>[20]</sup>患者中 IL-6 和 STAT3 水平与病变级别呈正相关的结果一致。

除 STAT3 外,FPR1(formyl peptide receptor 1)也参与了宫颈癌的发生发展。FPR1 具有促进宫颈癌细胞侵袭、迁移和增殖,抑制细胞凋亡的作用,通过上调 IL-6 的表达诱导 NF- $\kappa$ B 核移位,并促进血管生成而表现出其致瘤性<sup>[21]</sup>。

## 2.3 IL-6 与宫颈癌的治疗

虽然目前已经上市了多种效价的 HPV 疫苗,用以预防宫颈癌的发生,但疫苗针对的人群主要是首次性行为之前的年轻女性,但这一人群对 HPV 的危害认识不足,对 HPV 疫苗重视程度低,而且受到学历、性生活史的影响,不能很好的发挥出疫苗的预防作用<sup>[22]</sup>。因此,对于宫颈癌治疗的进一步研究很有必要。现有的宫颈癌一线化疗药物有紫杉醇、铂类及贝伐单抗等,但肿瘤细胞因存在膜转运蛋白的药物外排、自噬、肿瘤微环境及肿瘤干细胞等机制导致出现化疗耐药,使得局部控制率降低甚至复发,是预后不良的主要原因,但目前尚无有效的解决方案<sup>[23]</sup>。其中,肿瘤干细胞可在紫杉醇耐药的宫颈癌细胞中富集,这一过程以 IL-6 为媒介:黏蛋白 1(MUC1)通过激活表皮生长因子受体(EGFR)诱发肿瘤干细胞在紫杉醇耐药细胞中的浓缩,而 EGFR

是通过 cAMP 反应元件蛋白(CREB)和糖皮质激素受体  $\beta$ (GR $\beta$ )直接增强 IL-6 的转录,称为 MUC1-EGFR-CREB / GR $\beta$  轴,IL-6 表达增强后诱导肿瘤干细胞浓缩,而厄洛替尼作为一种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,可阻断这一途径来发挥抑制肿瘤干细胞富集的作用,有望成为治疗耐紫杉醇宫颈癌的新方法<sup>[6]</sup>。

此外,KP(Kaempferia parviflora)也可抑制 EGF 诱导的 IL-6 的产生,并抑制其自分泌的 IL-6/STAT3 信号通路,阻断癌细胞进展,可能成为一种潜在的抑制宫颈癌发生的替代抗癌药物<sup>[24]</sup>。在 HeLa 移植瘤裸鼠模型中,MSNs-COS-CMC 也通过抑制炎症因子 IL-6 的产生并促进药物在肿瘤中的聚集而体现出其治疗作用,而 DOX 对肿瘤的抑制作用比游离 DOX 高 0.4 倍,也减轻了心脏毒性和炎症反应,因此电荷可逆 DOX@MSNs-COS-CMC 有可能成为宫颈癌临床治疗的候选药物。原花青素复合物(Pro-cyanidin Compound, PC)可通过上调裂解的 caspase-3 和 Bax,下调 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白和 IL-6 水平,从而诱导细胞凋亡,抑制炎症因子产生发挥其抗癌作用,并且可抑制癌细胞的迁移和侵袭,增加 G2/M 期细胞数量,提高肿瘤对放疗的敏感性。

## 3 小结

HPV 虽然是引发宫颈癌的主要因素,但 HPV 感染后形成的慢性炎症微环境进一步促进了病情的发展,炎症具有协同作用。IL-6 作为一种多效的细胞因子,在参与炎症反应的过程中,也通过与 HPV E6/E7 蛋白形成正反馈、促进宫颈癌相关基因的高表达、促进 STAT3 磷酸化等途径加速了肿瘤的发生,对疾病的进展具有重要预测意义,有望成为新型肿瘤标记物。针对 IL-6 引起细胞癌变的信号通路,也有许多抑制剂应运而生,通过抑制 IL-6 的产生来发挥抗肿瘤的作用,并取得了很多成果,有望成为进一步免疫治疗的靶点。但 IL-6 在实际临床诊断和治疗中的有效性还需在实践中进一步检验。

## 参考文献

- [1]尹清,孟凡玉,缪志海.宫颈癌前病变合并 HPV 感染者炎症因子及阴道微生态环境分析[J].浙江实用医学,2019;24(02): 123-125

- [2]康俭,顾玮玲. 宫颈病变患者高危 HPV 感染及阴道菌群失调状况分析[J/OL]. 医学综述, 2020(07):1419–1422+142
- [3]张晓芳,牛晓艳,高梅梅. HSV-2、HPV、BV、CT 感染与宫颈癌的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2019; 34(10):1724–1726
- [4]Hao Y, Yan Z, Zhang A, et al. IL-6/STAT3 mediates the HPV18 E6/E7 stimulated upregulation of MALAT1 gene in cervical cancer HeLa cells. *Virus Res.* 2020;281:197907
- [5]Morgan EL, Macdonald A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1 NFκB-IL-6 signalling axis. *PLoS Pathog.* 2019;15(6):e1007835
- [6]Lv Y, Cang W, Li Q, et al. Erlotinib overcomes paclitaxel-resistant cancer stem cells by blocking the EGFR-CREB/GRβ-IL-6 axis in MUC1-positive cervical cancer. *Oncogenesis.* 2019;8(12):70
- [7]王燕翔,李彧白,王丽伶,等. 宫颈癌患者血清 IL-6、CA125、SCCA 的表达水平及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2019; 18(05):489–492
- [8]HGNC.IL6interleukin6Homo sapiens (human) 2020-05-17/2020-05-21
- [9]Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(4):234–248
- [10]Chiang KC, Chang KS, Hsu SY, et al. Human Heme Oxygenase-1 Induced by Interleukin-6 via JAK/STAT3 Pathways Is a Tumor Suppressor Gene in Hepatoma Cells. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(3):251
- [11]Han IH, Song HO, Ryu JS. IL-6 produced by prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis* promotes proliferation of prostate cancer cells by inducing M2 polarization of THP-1-derived macrophages. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):e0008126
- [12]Li R, Huang Y, Lin J. Distinct effects of general anesthetics on lung metastasis mediated by IL-6/JAK/STAT3 pathway in mouse models. *Nat Commun.* 2020;11(1):642
- [13]Li B, Zhang L, Zhao J, et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. *Infect Agent Cancer.* 2019;14:16
- [14]梁英. 不同型别人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈癌临床病理及预后的关系分析[J]. 当代医学, 2020; 26(07):57–59
- [15]Jiang N, Xie F, Chen L, Chen F, Sui L. The effect of TLR4 on the growth and local inflammatory microenvironment of HPV-related cervical cancer in vivo. *Infect Agent Cancer.* 2020;15:12
- [16]Artaza-Irigaray C, Molina-Pineda A, Aguilar-Lemarroy A, et al. E6/E7 and E6\* From HPV16 and HPV18 Upregulate IL-6 Expression Independently of p53 in Keratinocytes. *Front Immunol.* 2019;10:1676
- [17]HGNC. STAT3 signal transducer and activator of transcription 3 2020-05-17/2020-05-21
- [18]张慧蓉,申东翔,罗敏,等. STAT3 对宫颈癌 HeLa 细胞的增殖、凋亡及自噬的影响[J]. 实用医学杂志, 2018; 34(16):2653–2658
- [19]李芳,张飞燕,郭晓丹,等. STAT3 在宫颈上皮内病变和宫颈癌中的表达及与高危型 HPV 感染的关系[J]. 河北医药, 2020; 42(04):569–572+576
- [20]姚文娟,宋会双,史玉卿,等. 宫颈腺癌中 HPV、IL-6、STAT3 的表达及其相关性[J]. 实用癌症杂志, 2020; 35(02):178–181
- [21]Cao G, Zhang Z. FPR1 mediates the tumorigenicity of human cervical cancer cells. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5855–5865
- [22]张红,张洪娜,洪华子,等. 北京某高校预约人乳头瘤病毒疫苗接种女生认知及接种意愿[J]. 中国学校卫生, 2020; 41(03):420–422
- [23]谭顺梓,黄益玲,黄利鸣. 宫颈癌的耐药机制[J]. 生命的化学, 2020; 40(01):64–69
- [24]Suradej B, Sookkhee S, Panyakaew J, et al. Kaempferia parviflora Extract Inhibits STAT3 Activation and Interleukin-6 Production in HeLa Cervical Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4226