

# 癌症患者人白细胞抗原 G 检测结果分析

程运洪(重庆市垫江县中医院检验科 408300)

**【摘要】 目的** 分析癌症患者检测人白细胞抗原 G(HLA-G)临床意义。**方法** 检测并比较 300 例健康者及 268 例癌症患者血浆 HLA-G 浓度。**结果** 健康者、癌症患者血浆 HLA-G 浓度均值分别为 24.2、75.6 U/mL,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。无论健康者或癌症患者,血浆 HLA-G 浓度均不受性别及年龄的影响( $P>0.05$ )。**结论** 血浆 HLA-G 检测可用肿瘤筛查,也可用于肿瘤患者机体免疫水平评估。

**【关键词】** 人白细胞抗原 G; 肿瘤; 免疫  
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)17-2408-02

**Detection of human lymphocytes antigen G in cancer patients** CHENG Yun-hong (*Department of Laboratory Medicine, Hospital of Dianjiang, Chongqing 408300, China*)

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical value of human lymphocytes antigen G(HLA-G) in cancer patients. **Methods** Plasma levels of HLA-G were detected and compared in 300 cases of healthy subjects and 268 cases of cancer patients. **Results** The mean values of HLA-G in healthy subjects and cancer patients were 24.2 and 75.6 U/mL, with statistical difference( $P<0.05$ ). Plasma level of HLA-G was not influenced by gender or age, whether in healthy subjects or cancer patients( $P>0.05$ ). **Conclusion** Plasma HLA-G could be used for the screening of tumor, also could be used to evaluate the immunity function in tumor patients.

**【Key words】** human leukocyte antigen G; tumor; immune

癌症极大地危害着人类的健康。在中国,每年约有 150 万例癌症初诊患者,约有 110 万人死于癌症。随着中国人口老龄化及环境污染的加剧,癌症发病率有可能继续上升。因此加强癌症防治工作十分重要。虽然人体免疫系统具有免疫监视功能,在部分恶变细胞可通过多种免疫逃逸机制而不受免疫监视作用的影响。因此,检测癌症患者机体免疫功能在指导临床治疗方面具有极其重要的理论意义和临床价值<sup>[1]</sup>。人白细胞抗原(HLA)G(HLA-G)是一种非经典 I 类 HLA 分子,有细胞膜蛋白和可溶性蛋白若干种异构体,具有直接抑制多种免疫细胞(包括 T 淋巴细胞及自然杀伤细胞)的生物活性。在生理情况下,HLA-G 蛋白分子仅分布在绒毛外滋养层细胞、羊水细胞、红细胞前期细胞,以及胸腺、眼角膜、胰岛等少数免疫豁免组织中,在人体免疫耐受功能中起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。已有研究表明,恶性肿瘤组织 HLA-G 表达水平出现不同程度的异常,说明 HLA-G 可能参与了肿瘤免疫逃逸机制,提示通过检测 HLA-G 以判断患者免疫功能,具有较高的临床应用价值<sup>[3]</sup>。本研究采用酶联免疫测定法对多种癌症患者和健康者进行了血浆中可溶性 HLA-G 检测,旨在通过比较以验证 HLA-G 在癌症患者中的异常表达。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 于本院确诊的癌症患者 268 例,包括乳腺癌 32 例、食道癌 88 例、胃癌 68 例、直肠癌 45 例、非小细胞肺癌 35 例。于本院体检健康者 300 例,男 150 例(年龄 18~65 岁)、女 150 例(年龄 20~68)。

**1.2 仪器与试剂** 680 型酶标仪(美国 Bio-rad 公司)。科研用 HLA-G 酶联免疫测定试剂盒(四川首创生物制药有限公司)。

**1.3 方法** 采集所有受试对象空腹静脉血,常规离心后分离血浆标本,采用 HLA-G 酶联免疫测定试剂盒进行 HLA-G 检测。操作步骤参照试剂及仪器说明书。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件对健康者 HLA-G 检测结果进行正态分布检验后,分别对男性与女性 HLA-G 检测结果进行统计分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用  $t$  检验。 $P<0.05$  为比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 健康者 HLA-G 检测结果** 300 例健康者血浆 HLA-G 检测结果为 2.3~35.5 U/mL,均值为 24.2 U/mL,浓度水平呈正态分布。男、女性检测结果分别为(25.0 $\pm$ 5.8)、(23.5 $\pm$ 4.3)U/mL,比较无统计学意义( $P>0.05$ )。不同年龄段健康者血浆 HLA-G 浓度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 不同年龄段健康者血浆 HLA-G 浓度( $\bar{x}\pm s$ ,U/mL)

| 年龄     | <i>n</i> | HLA-G          |
|--------|----------|----------------|
| 20~30  | 34       | 24.3 $\pm$ 6.1 |
| >30~40 | 80       | 23.7 $\pm$ 4.8 |
| >40~50 | 104      | 24.6 $\pm$ 6.7 |
| >50~70 | 82       | 23.2 $\pm$ 3.7 |

**2.2 癌症患者 HLA-G 检测结果** 268 例癌症患者血浆 HLA-G 检测结果为 39.1~98.3 U/mL,均值为 75.6 U/mL。相同疾病、不同性别患者血浆 HLA-G 浓度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。相同疾病、不同年龄段患者血浆

HLA-G 浓度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

| 表 2 不同性别癌症患者血浆 HLA-G 浓度( $\bar{x}\pm s$ ,U/mL) |          |    |                |
|------------------------------------------------|----------|----|----------------|
| 癌症类型                                           | <i>n</i> | 性别 | HLA-G          |
| 直肠癌                                            | 45       | 男  | 84.3 $\pm$ 2.5 |
|                                                |          | 女  | 79.2 $\pm$ 3.0 |
| 胃癌                                             | 68       | 男  | 73.4 $\pm$ 2.7 |
|                                                |          | 女  | 75.9 $\pm$ 4.2 |
| 食道癌                                            | 88       | 男  | 77.5 $\pm$ 1.6 |
|                                                |          | 女  | 80.9 $\pm$ 3.0 |
| 非小细胞肺癌                                         | 35       | 男  | 64.5 $\pm$ 2.0 |
|                                                |          | 女  | 70.4 $\pm$ 6.0 |
| 乳腺癌                                            | 32       | 女  | 74.6 $\pm$ 6.0 |

| 表 3 不同年龄段癌症患者血浆 HLA-G 浓度( $\bar{x}\pm s$ ,U/mL) |        |                |
|-------------------------------------------------|--------|----------------|
| 癌症类型                                            | 年龄(岁)  | HLA-G          |
| 直肠癌                                             | 29~55  | 84.2 $\pm$ 2.5 |
|                                                 | >55~86 | 82.3 $\pm$ 4.0 |
| 胃癌                                              | 44~57  | 75.1 $\pm$ 2.8 |
|                                                 | >57~77 | 70.3 $\pm$ 6.5 |
| 食道癌                                             | 33~59  | 79.3 $\pm$ 1.6 |
|                                                 | >59~79 | 82.1 $\pm$ 4.4 |
| 非小细胞肺癌                                          | 29~60  | 64.0 $\pm$ 2.0 |
|                                                 | >60~78 | 66.2 $\pm$ 4.7 |
| 乳腺癌                                             | 20~52  | 70.2 $\pm$ 6.0 |
|                                                 | >52~80 | 80.1 $\pm$ 4.0 |

2.2 健康者与癌症患者血浆 HLA-G 浓度比较 各种类型癌症患者血浆 HLA-G 浓度高于健康者( $P<0.05$ )。

3 讨 论

HLA-G 在肿瘤免疫逃逸机制中的作用是通过与受体相结合,直接抑制多种免疫细胞(包括自然杀伤细胞和 T 细胞)的生物活性,以及通过多种途径诱导产生免疫调节细胞,间接抑制机体的免疫应答<sup>[4]</sup>。例如,表达于细胞膜上的 HLA-G 可诱导 T 细胞分化成具有免疫抑制功能的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节 T 细胞、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>low</sup>或 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>low</sup>调节 T 细胞亚群<sup>[5]</sup>。CD3<sup>+</sup>CD4<sup>low</sup>或 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>low</sup>调节 T 细胞不表达 Foxp3,但具有抑制同源 T 细胞增殖的能力<sup>[6]</sup>。此外,HLA-G 作为抗原时,可诱导产生耐受型树突状细胞,继而分泌白细胞介素(IL)-10。HLA-G 蛋白与树突状细胞 ILT4 受体结合,能诱导产生 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CTLA4<sup>+</sup>调节 T 细胞和 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 细胞<sup>[7]</sup>。

活化或静止的 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、自然杀伤细胞及单核细胞均可通过膜成分间交换机制,从抗原递呈细胞或肿瘤细胞上获取 HLA-G 分子。获得 HLA-G 分子胞膜片段后,CD4<sup>+</sup>T 细胞停止增殖并对刺激信号丧失应答,自然杀伤细胞亦停止增殖且不再发挥细胞毒作用,两者均表现出调节性 T 细胞的特性,发挥免疫抑制功能<sup>[8]</sup>。

由于 HLA-G 在恶性肿瘤发生和发展过程中出现了异常

表达,因此检测 HLA-G 具有较高的临床应用价值<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,不同性别、年龄健康者血浆 HLA-G 浓度差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,虽然乳腺癌、食道癌、胃癌、直肠癌、非小细胞肺癌患者血浆 HLA-G 浓度均高于健康者( $P<0.05$ ),但不同性别和年龄段患者之间血浆 HLA-G 浓度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,可以认为 HLA-G 是肿瘤患者血浆中非特异性,但具有一定灵敏度的指标,可用于肿瘤的筛查,也可用于肿瘤患者机体免疫水平的评价。

HLA-G 在肿瘤患者体内表达水平升高,对肿瘤具有一定的筛查价值。但是,由于 HLA-G 涉及疾病的免疫逃逸机制,导致部分免疫性疾病患者体内 HLA-G 表达水平也存在一定的异常,包括免疫功能减退、妊娠等都会影响 HLA-G 的表达。因此,在利用 HLA-G 进行肿瘤筛查时,应尽量与免疫性疾病等进行鉴别诊断。

参考文献

[1] Carosella ED,Moreau P,Lemaout J,et al. HLA-G;from biology to clinical benefits[J]. Trends Immunol,2008,29(1):125-128.

[2] Garrido F,Ruiz-Cabello F. MHC expression on human tumors-its relevance for local tumor growth and metastasis[J]. Semin Cancer Biol,1991,2(1):3-10.

[3] Yan WH. Human leukocyte antigen-G in cancer;are they clinically relevant[J]. Cancer Lett,2011,311(1):123-130.

[4] Selmani Z,Naji A,Zidi I,et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. Stem Cells,2008,26(2):212-222.

[5] Naji A,Le Rond S,Durrbach A,et al. CD3<sup>+</sup>CD4<sup>low</sup> and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>low</sup> are induced by HLA-G;novel human peripheral blood suppressor T-cell subsets involved in transplant acceptance[J]. Blood,2007,110(13):3936-3948.

[6] Sebti Y,Le Friec G,Pangault C,et al. Soluble HLA-G molecules are increased in lymphoproliferative disorders [J]. Hum Immunol,2003,64(9):1093-1101.

[7] Dong DD,Yie SM,Li K,et al. Importance of HLA-G expression and tumor infiltrating lymphocytes in molecular subtypes of breast cancer[J]. Hum Immunol,2012,73(8):998-1004.

[8] Yie SM,Yang H,Ye SR,et al. Expression of human leukocyte antigen G(HLA-G) correlates with poor prognosis in gastric carcinoma[J]. Ann Surg Oncol,2007,14(23):2721-2729.

[9] Yie SM,Hu Z. Human leukocyte antigen-G(HLA-G) as a marker for diagnosis,prognosis and tumor immune escape in human malignancies[J]. Histol Histopathol,2011,26(3):409-420.