

## 胃癌患者血清 IL-6、CA724、VEGF 联合检测的临床意义

陈明祥, 武正山, 张信强, 吕俊明, 李 扬

(仪征市人民医院肿瘤内科, 江苏 仪征 211400)

**[摘要]** 目的:研究胃癌患者血清白细胞介素-6(IL-6)、血清糖类抗原 724(CA724)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的检测在胃癌诊断中的临床意义。方法:采用 ELISA 法测定 80 例胃癌患者及 40 例正常对照组血清 IL-6、CA724、VEGF 的水平。结果:对照组患者血清 IL-6、CA724、VEGF 检测值均低于胃癌组[(48.12 ± 28.02) vs (149.62 ± 43.00)ng/ml, (4.53 ± 3.47) vs (15.29 ± 3.64)U/ml, (64.86 ± 17.67) vs (212.78 ± 125.61)pg/ml,  $P$  均 < 0.01]。胃癌患者血清 IL-6、CA724、VEGF 的联合检测的阳性率达到 76.3%, 明显高于各单项标记物的检测阳性率(分别为 33.8%、43.8%、52.5%)。胃癌肝转移患者 IL-6、CA724、VEGF 检测值明显高于无肝转移患者[分别为(168.43 ± 54.03) vs (130.81 ± 10.00)ng/ml、(16.20 ± 4.57) vs (14.39 ± 2.05)U/ml、(289.47 ± 140.61) vs (136.09 ± 11.22)pg/ml,  $P$  均 < 0.05], IL-6、CA724、VEGF 阳性率高于无肝转移患者(分别为 50.0% vs 17.5%,  $P$  < 0.05; 55.0% vs 32.5%,  $P$  > 0.05; 65.0% vs 40.0%,  $P$  > 0.05)。结论:IL-6、CA724、VEGF 可用于胃癌及肝转移诊断、预后判断,联合检测可提高诊断率。

**[关键词]** 胃癌;肿瘤标志物;IL-6;CA724;VEGF;酶联免疫吸附试验

**[中图分类号]** R735.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)02-247-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130223

## Clinical value of serum IL-6, CA724 and VEGF in patients with gastric cancer

Chen Mingxiang, Wu Zhengshan, Zhang Xinqiang, Lü Junming, Li Yang

(Department of Medical Oncology, Yizhen People's Hospital, Yizhen 211400, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical value of serum IL-6, CA724 and VEGF in gastric cancer patients. **Methods:** The serum levels of IL-6, CA724 and VEGF were detected with ELISA in 40 healthy subjects and 80 patients with gastric cancer. **Results:** The levels of three kinds of tumor markers in gastric cancer patients were obviously higher than those in the control group (IL: 149.62 ± 43.00 vs 48.12 ± 28.02 ng/ml, CA724: 15.29 ± 3.64 vs 4.53 ± 3.47 U/ml, VEGF: 212.78 ± 125.61 vs 64.86 ± 17.67 pg/ml, respectively,  $P$  < 0.01). Sensitivity of detection was improved when they were combined. The positive rate of IL-6, CA724 and VEGF in combination was 76.3%, which was significantly higher than that of single marker (33.8%, 43.8% and 52.5%, respectively). The values of IL-6, CA724 and VEGF were also higher in gastric cancer patients with liver metastasis than those without such metastasis (168.43 ± 54.03 vs 130.81 ± 10.00 ng/ml, 16.20 ± 4.57 vs 14.39 ± 2.05 U/ml, 289.47 ± 140.61 vs 136.09 ± 11.22 pg/ml,  $P$  < 0.05). The positive rates of IL-6, CA724 and VEGF in gastric cancer patients with liver metastasis were remarkably higher than those in gastric cancer patients without liver metastasis (50.0% vs 17.5%,  $P$  < 0.05; 55.0% vs 32.5%,  $P$  > 0.05; 65.0% vs 40.0%,  $P$  > 0.05). **Conclusion:** The results suggested that the determination of serum IL-6, CA724 and VEGF is valuable for the diagnosis of gastric cancer and liver metastasis. The diagnostic value can be enhanced by detection of IL-6, CA724 and VEGF in combination.

**[Key words]** gastric cancer; tumor marker; IL-6; CA724; VEGF; ELISA

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(2): 247-250]

目前胃镜检查仍是诊断早期胃癌的主要方法, 但该项检查给患者带来一定痛苦, 有时需要反复检查, 结合肿瘤标志物的检测则有助于早期胃癌的发现, 且临床痛苦较少, 可反复检测, 但尚未发现胃癌特异性的肿瘤标志物, 而联合检测是提高胃癌诊断准确性较为有效的方法。本研究联合检测血清白细

胞介素-6(IL-6)、血清糖类抗原 724(CA724)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以探讨其在胃癌诊断中的临床应用价值。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

受检者为 2009 年 3 月~2012 年 2 月于仪征市人民医院普外科及肿瘤内科住院的胃癌患者,近 3 个月内均未行化疗及放疗治疗。共 80 例,其中男 54 例,女 26 例;年龄 26~82 岁,平均 (63.72 ± 11.49)岁;老年组(≥60 岁)50 例,非老年组(< 60 岁)30 例;其中腺癌 75 例,印戒细胞癌 5 例,均经过胃镜或手术病理活检证实。其中肝转移 40 例,有 5 例同时伴有肺转移,其中位生存期 5.3 个月;无任何脏器转移为 40 例。正常对照组 40 例,均系单位体检人员,男 30 例,女 10 例,年龄 32~60 岁。

1.2 方法

采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测胃癌患者血清可溶性 IL-6、CA724、VEGF 水平,人 IL-6、CA724、VEGF ELISA 试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。终止后即刻以 BioRad550 型酶标仪测量 D(450 nm)值,通过标准曲线转换为浓度值。

判断标准:IL-6、CA724、VEGF 阳性标准分别为 > 140 ng/ml、> 15 U/ml、> 140 pg/ml。

计算方法:敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%;特异性=真阴性/(假阳性+真阴性)×100%;有效性=真阳性+假阳性/(胃癌组+对照组)×100%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件包,计量资料用均数 ±

标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用非参数秩和检验分析各组在各指标的差异, $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。采用 MedCalc 统计软件包,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及 Logistic 回归进行单个指标及多项指标联合进行诊断的  $P$  值、ROC 值。确定曲线下面积(AUC)、诊断临界值、诊断敏感度和诊断特异度,选择 cut-off point 作为诊断标准(阳性预测值)。

2 结果

2.1 胃癌组及对照组血清 IL-6、CA724、VEGF 水平比较

结果显示,胃癌组患者血清 IL-6、CA724、VEGF 检测值均高于对照组( $P < 0.01$ ,表 1)。

2.2 胃癌患者 IL-6、CA724、VEGF 检测值及阳性率与肝转移的关系

在胃癌肝转移患者血清 IL-6、CA724、VEGF 高于无肝转移者,两组比较差异显著( $P < 0.05$ ,表 2)。在胃癌肝转移患者 IL-6 的阳性率为 50.0% (20/40),与无肝转移患者 IL-6 阳性率 17.5% (7/40)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2);CA724 与 VEGF 阳性率也高于无肝转移患者 (55.0% vs 32.5%,65.0% vs 40.0%),但差异无统计学意义。

表 1 胃癌组及对照组血清 IL-6、CA724、VEGF 水平

Table 1 The levels of serum IL-6, CA724 and VEGF in healthy subjects and gastric cancer patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6(ng/ml)	CA724(U/ml)	VEGF(pg/ml)
对照组	40	48.12±28.02	4.53±3.47	64.86±17.67
胃癌组	80	149.62±43.00*	15.29±3.64*	212.78±125.61*

与对照组比较,\* $P < 0.01$ 。

表 2 胃癌患者 IL-6、CA724、VEGF 检测值及阳性率与肝转移的关系

Table 2 The levels and the positive rates of serum IL-6, CA724 and VEGF in the gastric cancer patients with or without liver metastasis ( $\bar{x} \pm s$ )

肝转移	n	IL-6(ng/ml)		CA724(U/ml)		VEGF(pg/ml)	
		阳性例数	检测值	阴性例数	检测值	阴性例数	检测值
阴性	40	7	130.81±10.00	13	14.39±2.05	16	136.09±11.22
阳性	40	20*	168.43±54.03*	22	16.20±4.57*	26	289.47±140.61*

与肝转移阴性组比较,\* $P < 0.05$ 。

2.3 单项指标及联合检测对胃癌诊断的敏感性、特异性及有效性

在正常对照组 40 例中,IL-6 阳性 2 例,CA724 阳性 2 例,VEGF 阳性 1 例,3 项联合检测阳性 4 例;在胃癌 80 例中,IL-6 阳性 27 例,CA724 阳性 35 例,VEGF 阳性 42 例,3 项联合检测阳性有 61 例,联合检测的阳性率达到 76.3%,明显高于各单项标记物

的检测阳性率(分别为 33.8%、43.8%、52.5%)。单项指标及联合检测对胃癌诊断的敏感性、特异性及有效性见表 3、4 及图 1。

3 讨论

IL-6 是一种多功能的细胞因子,在体内与其受体结合后可作用于多种靶细胞,对肿瘤细胞生长、疾

表3 血清 IL-6、CA724、VEGF 及联合检测对胃癌诊断的敏感性、特异性及有效性

Table 3 Combination of IL-6, CA724 and VEGF on the sensitivity, specificity, validity of gastric cancer diagnosis value (n)

项目	敏感性	特异性	有效性
IL-6	27/80	38/40	65/120
CA724	35/80	38/40	73/120
VEGF	42/80	39/40	81/120
IL-6+CA724+VEGF	61/80	36/40	97/120

表4 血清 IL-6、CA724、VEGF 中单项及联合检测对胃癌诊断的 AUC 值

Table 4 Individual tests or joint detection of IL-6, CA724 and VEGF on the AUC of the gastric cancer diagnosis

项目	AUC	标准差	95%可信区间
IL-6	0.830	0.046	0.751~0.893
CA724	0.791	0.046	0.707~0.860
VEGF	0.840	0.037	0.762~0.901
IL-6+CA724+VEGF	0.950	0.019	0.895~0.982

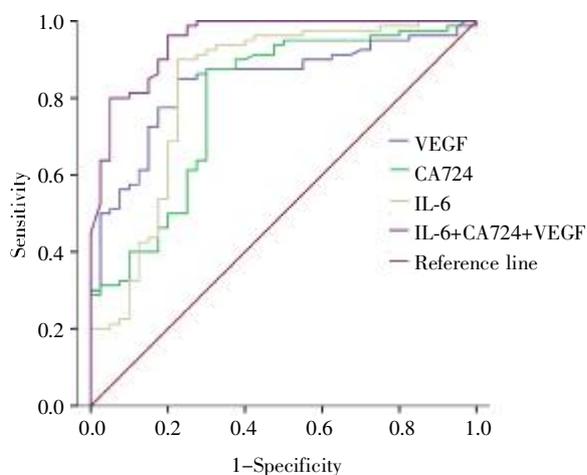


图1 IL-6、CA724、VEGF、IL-6+CA724+VEGF 对胃癌诊断的 ROC 曲线

Figure 1 IL-6, CA724, VEGF and IL-6+CA724+VEGF on ROC curve of the gastric cancer diagnosis

病的病理进程及病情的严重程度均有影响<sup>[1]</sup>。肿瘤细胞通过自分泌环路和旁分泌环路两种方式调节肿瘤发生和发展。IL-6 是细胞因子网络中一种具有多种生物学活性的细胞因子,在病理情况下,某些细胞大量分泌 IL-6 进入血液循环、体液或尿液等。IL-6 及其受体的平衡失调会影响机体整个内环境的稳定,进而导致免疫功能的紊乱,直至诱导肿瘤的发生和发展。据报道,多种肿瘤如肺癌、结肠癌、肝癌中均

可见 IL-6 水平的高表达<sup>[2-4]</sup>。本研究显示,胃癌 IL-6 敏感性为 33.75%,低于文献报道<sup>[5]</sup>,与本实验规定的阳性患者的检测值偏高有关。当 IL-6 的 ROC 曲线在敏感度= 0.34,特异性= 0.95 时为 cut-off point,此时 IL-6 = 64.86 ng/ml 可作为阳性参考值。

CA724 是一种高分子量糖蛋白抗原,是胃肠道和卵巢肿瘤的标志。它存在于 85%~95% 的胃、结肠、胰腺、肺和卵巢肿瘤中,不存在于良性肿瘤、渗出物或正常人组织内。据文献报道<sup>[6]</sup>,CA724 对胃肠道肿瘤的敏感性为 78.8%;王轶<sup>[7]</sup>报道,CA724 对胃癌的敏感性为 67.13%,血清 CA724 水平与胃癌临床分期呈正相关;吕晓娴<sup>[8]</sup>报道,CA724 对胃癌的敏感性为 53.13%;周贤友<sup>[9]</sup>的研究表明,CA724 对胃癌的敏感性为 60.00%。本研究显示,CA724 对胃癌的敏感性为 43.75%,均高于此报道,与本研究中规定的阳性患者的检测值偏高有关。当 CA724 的 ROC 曲线在敏感度= 0.44,特异性= 0.95 时为 cut-off point,此时 CA724 = 15.00 U/ml 可作为阳性参考值。

VEGF 是近年来确定的一种具有旁分泌机制的血管生成因子,它能特异性作用于血管内皮细胞,刺激其增殖、迁移和介导血管生成,其与肿瘤组织的发生发展具有很大的关联性<sup>[10-12]</sup>。实验证实 VEGF 高表达与 TNM 分期相比,是更为准确的预后不良因素<sup>[13]</sup>。胃癌患者血清 VEGF 水平显著升高,这在晚期胃癌中表现尤为明显<sup>[14-15]</sup>。研究表明 VEGF 是腹膜转移的重要预测因子<sup>[16]</sup>。在乳腺癌、肺癌、结肠癌、肝癌等肿瘤的相关研究中,均发现 VEGF 的高表达与肿瘤的生长、转移及浸润有关<sup>[17-20]</sup>。本研究显示胃癌肝转移组 VEGF 的含量明显高于无肝转移组,这一结果与国外报道的胃癌组织学 VEGF 分析结果一致,说明 VEGF 在胃癌转移和复发中扮演了重要角色,是胃癌恶性生物学行为的重要标记<sup>[21]</sup>,本研究还显示,胃癌患者 VEGF 阳性率为 52.5%,高于文献报道<sup>[22]</sup>的 41.3%,可作为胃癌诊断的一个参考指标。虽然其特异性高达 97.5%,但由于其灵敏度仍低,不能单独作为胃癌的诊断指标。当 VEGF 的 ROC 曲线在敏感度= 0.53,特异性= 0.98)为 cut-off point,此时 VEGF = 140.00 pg/ml 可作为阳性参考值。

本组结果显示,胃癌患者血清中 IL-6、CA724、VEGF 含量与正常对照组相比,差异有显著性( $P < 0.01$ );且胃癌患者血清中 IL-6、CA724、VEGF 联合检测的敏感性明显高于任何一单项检测。有、无肝转移的两组胃癌相比,IL-6、CA724、VEGF 含量差异显著( $P < 0.05$ );肝转移组阳性率均高于无肝转移组,

其中 IL-6 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。综上所述,血清 IL-6、CA724、VEGF 的含量及阳性率检测对胃癌的诊断具有较大价值,联合检测可以提高胃癌诊断的敏感性(76.25%),大大高于其单独检测 IL-6 时的 33.75%、CA724 的 43.75% 及 VEGF 的 52.50%,对胃癌及有无肝转移的判断具有重要的临床价值。

总之,胃癌患者血清 IL-6、CA724、VEGF 明显升高,且在肝转移组要明显高于无转移组,联合检测对胃癌及肝转移的临床诊断具有重要的意义。但本研究样本数量有限,还有待进一步大样本的临床研究证实。

#### [参考文献]

- [1] Miki C, Konish N, Olima E, et al. Imbalanced synthesis of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist: prognostication in intestinal-type gastric cancer [J]. Clin Oncol(R Coll Radiol), 2005, 17(3):200-201
- [2] 孙卫民,王慧琴. 细胞因子研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:444-446
- [3] Kinoshita T, Ito H, Mmiki C. Serum interleukin 6 levels reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma [J]. Cancer, 1999, 85 (12):2526-2531
- [4] Ochoa CE, Mirabolfathinejad SG, Ruiz VA, et al. Interleukin 6 but not T helper 2 cytokines promotes lung carcinogenesis [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(1): 51-64
- [5] 陈金华,廖浩,王小莉. IL-6 及 IL-6R 和 Survivin 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(21):3173-3174
- [6] 陈皓. 胃肠道肿瘤患者 CA724、CA199 和 CEA 联合检测的临床价值 [J]. 泰山医学院学报, 2008, 7(29): 495-596
- [7] 王轶. 胃癌病程分期与血清 CA 724、CA 242 及 CEA 水平关系探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2006, 19(3):225-226
- [8] 吕晓娴,刘冰,张瑞丽. 血清 CEA 和 CA 199 及 CA 724 联合检测对胃癌诊断的临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2007, 14(1):26-28
- [9] 周贤友,梁玉娣,熊秀莲. CA724、CEA 和 C-反应蛋白定量联合检测对诊断胃肠道恶性肿瘤的临床价值[J]. 现代医院, 2009, 9(7):74-75
- [10] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(5):1011-1027
- [11] Pan Q, Chanthery Y, Liang WC, et al. Blocking neuropilin-1 function has an additive effect with anti-VEGF to inhibit tumor growth [J]. Cancer Cell, 2007, 11(1):53-67
- [12] Robert R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 62(3):179-213
- [13] Lieto E, Ferraccio F, Orditura M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 15(1):69-79
- [14] Ma J, Sawai H, Matsuo Y, et al. Interleukin -1 $\alpha$  enhances angiogenesis and is associated with liver metastatic potential in human gastric cancer cell lines [J]. J Surg Res, 2008, 148(2):197-204
- [15] Zhang J, Ji J, Yuan F, et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with VEGF-C and lymph node metastases in gastric cancer patients [J]. Biomed Pharma, 2005, 59 (Suppl 2):S285-288
- [16] Oh SY, Kwon HC, Kim SH, et al. Clinicopathologic significance of placenta growth factor in angiogenesis and clinical outcome of human gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2004, 213(1):73-82
- [17] 王治宽,孟海燕,韩春,等. 乳腺癌原发灶及复发转移灶中人表皮生长因子受体-2、血管内皮生长因子的表达 [J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(4):403-406
- [18] Chen Y, Liang B, Zhao YJ, et al. Transcription expression and clinical significance of vascular endothelial growth factor mRNA and endostatin mRNA in pleural effusions of patients with lung cancer [J]. Diagn Cytopathol, 2012, 40(4):287-291
- [19] Yonezawa M, Wada K, Tatsuguchi A, et al. Heregulin-induced VEGF expression via the ErbB3 signaling pathway in colon cancer [J]. Digestion, 2009, 80(4):215-225
- [20] 邓志刚,李波,祖存. 造血干细胞移植对肝癌术后复发转移的影响及其与外周血 AFP mRNA 和 VEGF-C mRNA 关系的初步研究 [J]. 四川大学学报:医学版, 2010, 41(2):256-260
- [21] 杨毅军,石景森. 血管内皮因子与肿瘤血管生成 [J]. 中国普外科基础与临床杂志, 2001, 8(3):205-207
- [22] 李焯,胡守友. 胃癌患者血清 CEA、CA724、CA242、VEGF 联合测定的临床意义 [J]. 中国血液流变学杂志, 2007, 17(3):453-456

[收稿日期] 2012-08-08