

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.011

· 临床研究 ·

多种血清细胞因子联合检测对胃腺癌的诊断价值

戚宇锋¹, 徐克群¹, 朱颖蔚¹, 孙俊宁², 苏文²(1. 常州市第二人民医院 肿瘤科, 江苏 常州 213000; 2. 山西省肿瘤医院 免疫室, 山西 太原 030013)

[摘要] **目的:** 探讨血清细胞因子在胃腺癌早期筛查及进展评估中的临床应用价值。**方法:** 收集2017年11月至2018年2月在山西省肿瘤医院经病理确诊的81例胃腺癌患者(胃癌组)和85例健康体检者(对照组)的外周血标本,应用AimPlex流式高通量多因子检测技术检测两组人群血清中17种细胞因子(包括IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-15、IL-17A、TNF- α 、TNF- β 、GM-CSF、G-CSF、IFN- γ 、IP-10、MCP-1和VEGF-A)的水平。应用受试者工作特征曲线进行诊断价值分析。**结果:** 胃癌组患者血清IL-10、IL-8、IL-6、IP-10、MCP-1、VEGF-A和IL-12p70的水平显著高于对照组(均 $P<0.01$);晚期胃癌组(III/IV期)的IL-8、IL-6和VEGF-A的水平显著高于早期胃癌组(I/II期)(均 $P<0.01$)。在区分早期胃癌组与对照组中,IL-8、IL-6、IL-10、IP-10、MCP-1、IL-12p70和VEGF-A的曲线下面积(AUC)分别是0.98、0.92、0.89、0.84、0.76、0.74和0.58;其中IL-8、IL-6和IL-10的敏感性分别是97.4%、89.5%和97.4%,特异性分别是87.1%、85.9%和77.6%。在区分晚期胃癌组与早期胃癌组中,IL-8、IL-6和VEGF-A的AUC分别是0.82、0.72和0.69,敏感性分别是83.7%、60.5%和41.9%,特异性分别是71.1%、76.3%和92.1%。**结论:** 血清IL-8、IL-6和IL-10联合检测有望用于胃腺癌的早期筛查,IL-8、IL-6和VEGF-A的联合检测可用来评估胃腺癌进展程度。

[关键词] 胃腺癌;细胞因子;白细胞介素-8;白细胞介素-6;白细胞介素-10;血管内皮生长因子A;诊断;进展

[中图分类号] R735.2;R730.45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0410-06

Diagnostic value of combined detection of multiple serum cytokines for gastric adenocarcinoma

QI Yufeng¹, XU Kequn¹, ZHU Yingwei¹, SUN Junning², SU Wen²(1. Department of Oncology, Changzhou No.2 People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu, China; 2. Department of Immunology, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi, China)

[Abstract] Objective: To explore the clinical significance of multiple serum cytokines in early diagnosis and progression assessment of gastric adenocarcinoma. **Methods:** Peripheral blood samples of 85 healthy subjects (healthy control group) and 81 patients with pathologically confirmed gastric adenocarcinoma (gastric cancer group) were collected from November 2017 to February 2018 at Shanxi Cancer Hospital. Serum levels of 17 cytokines (including IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-15, IL-17A, TNF- α , TNF- β , GM-CSF, G-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1 and VEGF-A) were measured by AimPlex multiplex assay technology. Their diagnostic values were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Serum levels of IL-10, IL-8, IL-6, IP-10, MCP-1, VEGF-A and IL-12p70 were significantly higher in gastric cancer patients than those in healthy controls (all $P<0.01$). There were significantly increased levels of IL-8, IL-6 and VEGF-A in advanced-stage gastric cancer (stage I/II) group over early-stage gastric cancer (stage III/IV) group (all $P<0.01$). AUC (areas under the curve) of IL-8, IL-6, IL-10, IP-10, MCP-1, IL-12p70 and VEGF-A for distinguishing early-stage gastric cancer patients from healthy controls was 0.98, 0.92, 0.89, 0.84, 0.76, 0.74 and 0.58, respectively. The diagnostic sensitivity of IL-8, IL-6 and IL-10 was 97.4%, 89.5% and 97.4%, respectively, and the specificity was 87.1%, 85.9% and 77.6%, respectively. The AUC of IL-8, IL-6 and VEGF-A for distinguishing advanced-stage gastric cancer patients from early-stage gastric cancer patients was 0.82, 0.72 and 0.69, respectively. The diagnostic sensitivity of IL-8, IL-6 and VEGF-A was 83.7%, 60.5% and 41.9%, respectively, and the specificity was 71.1%, 76.3% and 92.1%, respectively. **Conclusion:** The combined detection of serum IL-8, IL-6 and IL-10 may be a potential approach for early screening of gastric adenocarcinoma, which can also be used to assess the progression of gastric adenocarcinoma.

[Key words] gastric adenocarcinoma; cytokines; IL-8; IL-6; IL-10; VEGF-A; diagnosis; progression

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(4): 410-415. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.04.011]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81272696);山西省人才专项项目(No. 201705D211021);山西省重点研发计划项目(No. 201903D321027)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272696), the Special Foundation for Talents of Shanxi Province (No.201705D211021), and the Key Research and Development Program of Shanxi Province (No.201903D321027)

[作者简介] 戚宇锋(1991-),男,硕士,住院医师,主要从事肿瘤生物治疗研究,E-mail: qung007@163.com

[通信作者] 苏文(SU Wen, corresponding author),博士,教授、博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗研究,E-mail: suwen30@yahoo.com

2015年,中国胃癌病死率位居所有恶性肿瘤的第2位^[1]。目前,临床上用于胃癌筛查的肿瘤标志物(如癌抗原724和癌胚抗原等)缺乏充分的敏感性和特异性,因此早期胃癌很容易漏诊^[2]。许多研究^[3-4]表明,一些细胞因子在胃癌患者血清中的水平显著升高。HANAHAN和WEINBERG^[5]描述了肿瘤有10种特性,包括促肿瘤炎症、诱导血管生成、活化侵袭和转移等,肿瘤细胞获得这些能力部分是通过诱导肿瘤浸润淋巴细胞分泌的相关细胞因子。细胞因子参与肿瘤血管形成、促进DNA损伤、刺激肿瘤细胞增殖、抑制抗肿瘤免疫等多种生物特性,表明细胞因子在肿瘤的发生发展中起重要的作用^[4]。为提高胃癌的早期诊断率,本研究通过检测胃腺癌患者血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-15、IL-17A、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TNF- β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、干扰素 γ (IFN- γ)、IFN诱导蛋白10(IP-10)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)等17种细胞因子的水平,并分析其在胃腺癌早期筛查和进展中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2017年11月至2018年2月在山西省肿瘤医院经病理确诊的81例胃腺癌患者(胃癌组)和来自山西省肿瘤医院健康体检中心的85例健康体检者(对照组)。所有患者均经病理科检查,初次诊断为胃腺癌且未经治疗的患者纳入胃癌组。所有参与者的排除条件为:(1)年龄小于18周岁;(2)近1个月有免疫调节剂使用史;(3)近1个月有感染性疾病史;(4)除了胃癌存在其他肿瘤、炎症性肠病、结核等可能影响血清细胞因子表达的疾病;(5)有放化疗和生物治疗史者。

1.2 主要试剂与仪器

AimPlex® 17-Plex Premixed Multiplex 试剂盒购自北京旷博生物公司,预混的多因子试剂盒包含预混的抗体偶联的微球和预混的生物素偶联的检测抗体。流式细胞仪(BD FACSCanto™ II)购自美国BD公司。

1.3 AimPlex 流式高通量多因子检测技术检测胃腺癌患者血清中细胞因子的水平

采集胃癌组和健康对照组外周静脉血(2 ml/人),以1 200 \times g离心12 min,留取上层血清,储存

在-80℃冰箱备用。每个样本吸取15 μ l血清,根据AimPlex® 17-Plex Premixed Multiplex 试剂盒说明书的方法同时检测L-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-15、IL-17A、TNF- α 、TNF- β 、GM-CSF、G-CSF、IFN- γ 、IP-10、MCP-1和VEGF-A等17种细胞因子的血清浓度。实验流程简述如下:预混抗体偶联的微球与15 μ l血清孵育60 min,然后加入生物素偶联的检测抗体孵育30 min,最后加入SA-PE(藻红蛋白标记的链霉亲和素)孵育20 min后,上流式细胞仪上检测17种细胞因子的浓度,最后利用软件FCAP Array 3.0进行数据处理。每个样品做3个平行样。

1.4 统计学处理

使用SPSS24.0统计学软件对实验数据进行分析。正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的数据以中位数 \pm 四分位数间距(Median \pm IR)表示。连续型变量使用Wilcoxon秩和检验计算 P 值,分类学变量使用卡方检验计算 P 值。应用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)进行诊断价值分析,根据约登指数最大原则确定截断值以及相应的敏感性和特异性。使用二元Logistic回归分析方法进行多因子联合分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般临床资料

胃癌组81例患者年龄(58.35 \pm 10.27)岁,其中男68例、女13例;对照组85例健康人年龄(44.49 \pm 9.52)岁,其中男56例、女29例(年龄: $Z=7.626$, $P<0.01$;性别: $\chi^2=7.164$, $P<0.01$)。根据胃癌病理学TNM分期标准,胃癌组被分为两个亚组:早期胃癌组(I/II期)38例、晚期胃癌组(III/IV期)43例。

2.2 17种血清细胞因子在胃癌患者和健康人中的表达差异

AimPlex 流式高通量多因子检测结果(表1)显示,与健康对照组比较,胃癌组患者血清中IL-10、IL-8、IL-6、IP-10、MCP-1、VEGF-A、IL-12p70等7种细胞因子水平显著升高(均 $P<0.01$),TNF- β 、IL-17A、GM-CSF、IL-2、IL-1 β 、IL-4等6种细胞因子水平显著降低(均 $P<0.01$)。此外,胃癌组IFN- γ 水平一般性升高($P<0.05$),G-CSF水平一般性降低($P<0.05$)。TNF- α 和IL-15在两组血清表达差异比较无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 17种血清细胞因子在早期和晚期胃癌患者中的表达差异

AimPlex 流式高通量多因子检测结果(表1)显示,与早期胃癌组比较,晚期胃癌组患者的IL-8、IL-6

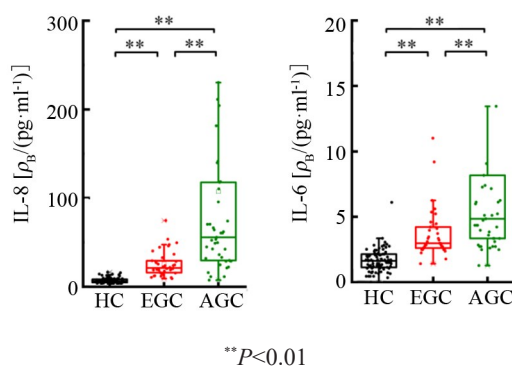
和 VEGF-A 水平显著升高(均 $P < 0.01$), IL-17A 水平一般性升高($P < 0.05$)。由于 VEGF-A 的血清浓度在对照组与早期胃癌组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 以及 IL-17A 表达水平在胃癌组是降低

的, 因此只有 IL-8 和 IL-6 的血清水平在对照组、早期胃癌组和晚期胃癌组 3 组中含量逐级显著递增(均 $P < 0.01$; 图 1)。

表 1 健康对照组与胃癌组、早期胃癌组与晚期胃癌组 17 种细胞因子的血清水平的比较
Tab.1 Difference in serum levels of 17 cytokines between HC and GC, and between EGC and AGC

Cytokine	Median±IR [ρ_B /(pg·ml ⁻¹)]		Z value	P value	Median±IR [ρ_B /(pg·ml ⁻¹)]		Z value	P value
	HC	GC			EGC	AGC		
IL-10	0.89±0.92	2.38±1.34	-8.72	<0.001	2.21±1.12	2.47±1.61	-0.44	0.663
IL-8	6.11±3.69	31.87±40.78	-10.72	<0.001	21.14±14.40	55.72±87.98	-5.01	<0.001
IL-6	1.64±1.05	3.85±3.39	-9.82	<0.001	2.98±1.67	4.85±4.82	-3.41	<0.001
IP-10	18.65±9.93	39.77±36.55	-8.02	<0.001	35.47±23.13	43.51±43.82	-1.94	0.052
MCP-1	32.30±24.48	61.57±29.60	-6.68	<0.001	55.92±28.71	66.11±26.58	-1.83	0.067
VEGF-A	59.92±62.96	98.30±106.21	-3.78	<0.001	77.21±90.15	134.82±112.82	-2.93	0.003
IL-12p70	0.58±0.37	0.76±0.24	-4.49	<0.001	0.78±0.22	0.75±0.32	-1.05	0.295
IFN- γ	1.22±0.71	1.44±0.65	-2.23	0.026	1.41±0.69	1.44±0.57	-0.23	0.816
TNF- β	2.22±0.80	1.79±0.66	-4.63	<0.001	1.73±0.51	1.91±0.80	-1.14	0.254
IL-17A	3.11±0.97	2.24±0.75	-7.45	<0.001	2.08±0.86	2.41±0.84	-2.12	0.034
GM-CSF	2.12±1.28	1.41±1.42	-4.98	<0.001	1.40±1.61	1.41±1.06	-0.13	0.898
IL-2	2.75±1.33	1.77±1.33	-5.43	<0.001	1.69±1.14	2.03±1.46	-1.49	0.136
IL-1 β	1.81±1.04	1.40±0.42	-5.90	<0.001	1.43±0.38	1.32±0.50	-1.17	0.243
IL-4	6.36±2.60	5.26±1.64	-3.36	<0.001	5.26±1.39	5.59±1.64	-0.51	0.608
G-CSF	4.78±1.03	4.58±1.08	-2.03	0.043	4.44±1.03	4.68±0.98	-0.87	0.383
TNF- α	1.42±0.83	1.41±0.27	-0.98	0.327	1.41±0.20	1.34±0.34	-0.37	0.710
IL-15	5.98±3.22	5.64±3.35	-0.68	0.496	5.48±2.43	5.98±4.37	-0.07	0.943

P value was calculated by Wilcoxon rank sum test. HC: Healthy control group; GC: Gastric cancer group; EGC: Early-stage gastric cancer group; AGC: Advanced-stage gastric cancer group; IR: Interquartile range; IP-10: Interferon gamma-induced protein 10; IL: Interleukin; MCP-1: Macrophage chemotactic protein-1; VEGF-A: Vascular endothelial growth factor A; IFN- γ : Interferon- γ ; TNF: Tumor necrosis factor; GM-CSF: Granulocyte macrophage colony stimulating factor; G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor



HC: Healthy control group; EGC: Early-stage gastric cancer group; AGC: Advanced-stage gastric cancer group
图 1 健康对照、早期和晚期胃癌组患者血清中 IL-8 和 IL-6 水平比较

Fig.1 Comparison of serum level of IL-8 and IL-6 among healthy controls, early-stage and advanced-stage gastric cancer patients

2.4 胃癌早期筛查和进展评估的潜在血清标志物

ROC 分析结果(表 2)显示, 在区分早期胃癌和健康对照组中, 曲线下面积(area under curve, AUC)大于 0.85 的细胞因子有 IL-8、IL-6 和 IL-10, 其敏感性分别是 97.4%、89.5% 和 97.4%, 特异性分别是 87.1%、85.9% 和 77.6%; 这 3 种细胞因子联合检测的 AUC 是 0.99, 敏感性和特异性分别是 94.7% 和 96.5%。

在区分早期胃癌和晚期胃癌中, IL-8、IL-6 和 VEGF-A 的 AUC 分别是 0.82、0.72 和 0.69, 敏感性分别是 83.7%、60.5% 和 41.9%, 特异性分别是 71.1%、76.3% 和 92.1%(表 3)。

由于总样本分析没有对年龄和性别进行校正, 从总样本中选取了 75 个样本进行了年龄和性别匹配分析(表 4)。7 种细胞因子在早期胃癌组和健康对照组中的区分效力见表 5; 在区分早期胃癌和晚期胃癌中, IL-8、IL-6 和 VEGF-A 的 AUC 分别是 0.87、0.76 和 0.65。校正之后的细胞因子的区分效力都没有发生显著改变。

表2 7种细胞因子及联合检测在区分早期胃癌组和健康对照组中的诊断值

Tab.2 The diagnostic value of 7 cytokines and their combined detection for differentiating EGC from HC

Variable	AUC	95% CI	P	Cut-off value [ρ_B /(pg·ml ⁻¹)]	Sensitivity (%)	Specificity (%)
IL-6+IL-8+IL-10	0.99	0.98-1.00	<0.001	NA	94.7	96.5
IL-6+IL-8	0.99	0.97-1.00	<0.001	NA	92.1	96.5
IL-8	0.98	0.96-1.00	<0.001	10.18	97.4	87.1
IL-6	0.92	0.87-0.97	<0.001	2.47	89.5	85.9
IL-10	0.89	0.83-0.96	<0.001	1.43	97.4	77.6
IP-10	0.84	0.75-0.94	<0.001	26.38	81.6	88.2
MCP-1	0.76	0.67-0.85	<0.001	41.02	81.6	65.9
IL-12p70	0.74	0.66-0.83	<0.001	0.63	86.8	57.6
VEGF-A	0.58	0.47-0.68	0.173	30.75	97.4	21.2

The cutoff value was determined when Youden's Index was maximum in ROC. AUC: Area under the curve; CI: Confidence interval; NA: Not applicable

表3 3种细胞因子及联合检测在区分晚期与早期胃癌中的诊断值

Tab.3 Diagnostic value of 3 cytokines and their combined detection for differentiating AGC from EGC

Variable	AUC	95% CI	P	Cut-off [ρ_B /(pg·ml ⁻¹)]	Sensitivity(%)	Specificity (%)
IL-8+IL-6+VEGF-A	0.85	0.76-0.93	<0.001	NA	67.4	94.7
IL-8	0.82	0.73-0.92	<0.001	28.63	83.7	71.1
IL-6	0.72	0.61-0.83	<0.001	4.29	60.5	76.3
VEGF-A	0.69	0.57-0.81	0.003	156.28	41.9	92.1

AGC: Advanced-stage gastric cancer; AUC: Area under the curve; CI: Confidence interval; NA:Not applicable

表4 性别和年龄同时匹配的胃癌患者特征

Tab.4 Characteristics of the age-sex-matched population

Characteristics	HC	GC	Z or χ^2	P value
Number of samples	35	40		
Sex (male/female)	24/11	28/12	0.018	0.894
Age (mean±SD)	51.49±9.22	51.88±9.07	-0.388	0.696
Pathological stage (pTNM)				
Early stages (I/II)	NA	20		
Advanced stages (III/IV)	NA	20		

HC: Healthy control group; GC: Gastric cancer group

表5 7种细胞因子在区分早期胃癌组和健康对照组中的诊断值

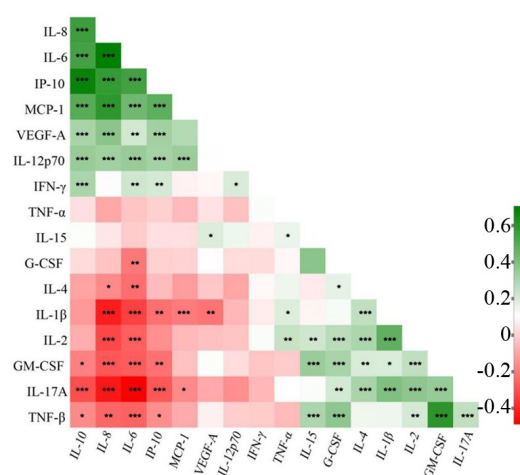
Tab.5 The diagnostic value of 7 cytokines for the differentiation between EGC and HC

Variable	AUC	95% CI	P
IL-8	0.96	0.92-1.00	<0.001
IL-6	0.94	0.88-1.00	<0.001
IL-10	0.91	0.81-1.00	<0.001
IP-10	0.74	0.58-0.90	0.003
MCP-1	0.78	0.65-0.91	<0.001
IL-12p70	0.76	0.63-0.89	0.001
VEGF-A	0.52	0.35-0.68	0.834

AUC: Area under the curve; CI: Confidence interval

2.5 17种血清细胞因子之间的相关性分析

为了探索17种血清细胞因子之间的相互关系,在总体中构建了相关性热图(图2)。热图的左上部分显示,在胃癌患者血清中浓度增加的IL-10、IL-8、IL-6、IP-10、MCP-1、VEGF-A、IL-12p70等7种细胞因子的血清浓度相互呈正相关。热图的右下部分显示,在胃癌患者血清中浓度减少的TNF- β 、IL-17A、



*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001

The intensity of the colors represents the correlative degree between serum levels of cytokines. Significance level is labeled with *

图2 血清中17种细胞因子浓度之间的相关性分析

Fig.2 Correlation analysis of serum levels of 17 cytokines

GM-CSF、IL-2、IL-1 β 、IL-4、G-CSF等7种细胞因子的血清浓度相互呈正相关。热图的左下部分显示,IL-10、IL-8、IL-6和IP-10的血清浓度与TNF- β 、IL-17A、GM-CSF、IL-2和IL-1 β 的血清浓度大部分呈负相关。

3 讨论

本研究检测了17种细胞因子在健康人和胃腺癌患者两组人群中的血清浓度。在这些细胞因子中,13种细胞因子的浓度在胃腺癌患者血清中发生了显著改变,而且它们之间可能有相互刺激或抑制作用。首先,本研究分析了这些细胞因子在胃腺癌早期筛查中的临床应用价值。其中,IL-8、IL-6和IL-10对早期胃癌和健康对照组的区分效能最高。IL-8表现出了最高的诊断效率,有很高的敏感性(97.4%)和特异性(87.1%)。IL-6表现出了排名第2的区分力,敏感性和特异性分别是89.5%和85.9%,都低于IL-8。IL-10的区分效果排名第3,敏感性是97.4%,与IL-8相同,特异性最低(77.6%)。IL-6、IL-8和IL-10联合检测的诊断性和敏感性都很高(94.7%和96.5%)。从以上分析中可以发现,IL-8、IL-6和IL-10都可能成为胃腺癌早期筛查的血清标志物,而且多种细胞因子的联合检测可以提高胃腺癌筛查的敏感性和特异性,从而减少胃癌的漏诊率和误诊率。目前已经有一些关于细胞因子应用于胃癌诊断的研究报道。LI等^[6]研究发现,IL-6对早期胃癌组和健康组表现出了很好的区分力,但IL-8的区分价值较差;SÁNCHEZZAUCO等^[7]研究认为,IL-6、IFN- γ 和IL-10对胃癌有一定的诊断价值。虽然这些研究与本研究采用的检测技术和血清体积不同,但可以发现结果有一定的一致性,尤其是IL-6和IL-10在胃癌中的诊断价值。当然,这些研究结果还需要在更大的人群中验证。

本研究进一步分析了血清细胞因子应用于胃腺癌进展评估的临床价值。IL-8、IL-6和VEGF-A的表达水平与胃癌患者的病理分级有关,此与之前的研究结果一致^[8-11]。在区分早期和晚期胃癌中,IL-8表现出了最强的区分效果,具有高敏感性(83.7%)和中特异性(71.1%)。IL-6的敏感性是60.5%,低于IL-8;特异性是76.3%,高于IL-8。VEGF-A的敏感性最低(41.9%),但特异性最高(92.1%)。因此IL-8、IL-6和VEGF-A的联合检测可为胃腺癌进展评估提供更为精确的判断。MACEDO等^[12]认为,VEGF-A是反映胃癌进展的有效标志物,但不是诊断的有效标志物,这与本研究的结果是一致的。

虽然本研究显示,IL-8、IL-6、IL-10和VEGF-A在胃腺癌的诊断中有重要的临床应用价值,但这些细胞因子在其他肿瘤患者的血清中也有显著的改变。IL-6的

血清浓度在乳腺癌、肺癌、口腔鳞状细胞癌、大肠癌等多种肿瘤中显著升高^[13-16];IL-8在乳腺癌、口腔鳞状细胞癌、鼻咽癌等肿瘤患者的血清中显著高表达^[13,15,17];IL-10在乳腺癌和肺癌血清中显著高表达^[13-14];VEGF在大肠癌和软组织肉瘤血清中显著高表达^[16,18]。而且这些细胞因子在上述部分肿瘤的诊断、进展及预后评估中都表现出了很好的临床应用价值。因此,IL-8、IL-6、IL-10和VEGF-A并不是胃癌诊断的特异标志物。在这4种细胞因子中,最引人关注的是IL-6和IL-8,其血清浓度在健康对照组、早期胃癌组和晚期胃癌组3组中逐级显著递增,而且在胃腺癌的早期筛查与进展评估中都表现出了最高的应用价值。IL-8是促炎细胞因子,可以由巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞等多种细胞分泌。IL-8可以通过诱导血管和淋巴管生成及结合异黏蛋白来促进胃癌细胞的增殖、侵袭和转移^[8,19-21]。胃黏膜组织的IL-8信使核糖核酸(mRNA)表达水平升高会增加胃癌发生的风险^[22]。IL-6也是促炎细胞因子,有研究发现除了正常细胞,一些胃癌细胞株也可以分泌IL-6,而且可以反过来刺激胃癌细胞株的增殖^[23]。胃癌的消除可以减少IL-6、VEGF和IL-10的表达,IL-6/信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路的激活会促进胃癌进展^[24]。HUANG等^[25]报道,IL-6通过诱导VEGF表达刺激血管生成,本研究结果显示IL-6与VEGF-A的表达正相关($r=0.218, P<0.01$),支持以上报道。另外,IL-10是机体重要的抗炎细胞因子,具有免疫抑制特性;IL-10能够诱导血管生成和抑制免疫应答,从而促进胃癌进展并导致不良预后^[26-27]。总之,IL-8、IL-6、IL-10和VEGF-A都具有促血管生成特性,或可成为胃癌治疗的靶点。

本研究在年龄和性别校正之后,潜在细胞因子标志物基本未发生改变,只有其AUC值发生了轻微变动,可能是由于样本量的减少。这也说明年龄和性别对血清细胞因子浓度的影响相比胃腺癌的发生是可以忽略的。

综上所述,IL-8、IL-6和IL-10有望成为早期胃腺癌筛查的血清辅助标志物,IL-8、IL-6和VEGF-A或可用来评估胃腺癌的进展程度。其中,IL-8是胃腺癌早期筛查和进展评估的最佳标志物。如果能够在大量人群中动态监测胃癌发展多阶段及胃癌术后状态下的血清细胞因子浓度的变化,将促进血清细胞因子的临床应用推广。最终,本研究显示了血清细胞因子对于胃癌有重要的诊断价值,同时也为肿瘤靶向细胞因子免疫治疗提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

- [2] EBERT M P, RÖCKEN C. Molecular screening of gastric cancer by proteome analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(8): 847-853. DOI:10.1097/00042737-200608000-00007.
- [3] BAGHERI V, MEMAR B, MOMTAZI A A, et al. Cytokine networks and their association with *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2791-2803. DOI: 10.1002/jcp.25822.
- [4] TSUJIMOTO H, ONO S, ICHIKURA T, et al. Roles of inflammatory cytokines in the progression of gastric cancer: friends or foes? [J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(4): 212-221. DOI:10.1007/s10120-010-0568-x.
- [5] HANAHAND, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [6] LI J, XU L, RUN Z C, et al. Multiple cytokine profiling in serum for early detection of gastric cancer[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(21): 2269-2278[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989241/>. DOI:10.3748/wjg.v24.i21.2269.
- [7] SÁNCHEZ-ZAUCO N, TORRES J, GÓMEZ A, et al. Circulating blood levels of IL-6, IFN- γ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: a controlled study[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 384[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450104/>. DOI:10.1186/s12885-017-3310-9.
- [8] LI W F, LIN S M, LI W H, et al. IL-8 interacts with metadherin promoting proliferation and migration in gastric cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1330-1337. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.123.
- [9] KIM D K, OH S Y, KWON H C, et al. Clinical significances of pre-operative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 155[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694817/>. DOI: 10.1186/1471-2407-9-155.
- [10] LIANG J, LI Y, LIU X L, et al. Relationship between cytokine levels and clinical classification of gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(7): 1803-1806. DOI:10.1097/01.cad.0000390767.85658.83.
- [11] SHENG S L, BAO S H, HUANG G, et al. Development of time-resolved immunofluorometric assays for vascular endothelial growth factor and application on plasma of patients with gastric tumours[J/OL]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 151(3): 459-466[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276956/>. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03548.x.
- [12] MACEDO F, LADEIRA K, LONGATTO-FILHO A, et al. Gastric cancer and angiogenesis: is VEGF a useful biomarker to assess progression and remission?[J/OL]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(1): 1-10[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362829/>. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e1.
- [13] KOZŁOWSKI L, ZAKRZEWSKA I, TOKAJUK P, et al. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients[J/OL]. *Rocz Akad Med Białymst*, 2003, 48: 82-84[2019-09-05]. <http://europepmc.org/abstract/MED/14737948>
- [14] PAN Y W, ZHOU Z G, WANG M, et al. Combination of IL-6, IL-10, and MCP-1 with traditional serum tumor markers in lung cancer diagnosis and prognosis[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(4)[2019-9-6]. <http://europepmc.org/abstract/med/27819723>. DOI:10.4238/gmr15048949.
- [15] SCHIEGNITZ E, KÄMMERER P W, SCHÖN H, et al. Proinflammatory cytokines as serum biomarker in oral carcinoma-A prospective multi-biomarker approach[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(3): 268-274. DOI:10.1111/jop.12670.
- [16] ELDESOKY A, SHOUMA A, MOSAAD Y, et al. Clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in patients with colorectal cancer[J/OL]. *Saudi J Gastroenterol*, 2011, 17(3): 170-173[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122085/>. DOI:10.4103/1319-3767.80378.
- [17] GONG D, LI Z, DING R, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cytokine*, 2019, 118: 107-114[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29759660>. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.04.031.
- [18] HAYES A J, MOSTYN-JONES A, KOBAN M U, et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma[J]. *Br J Surg*, 2004, 91(2): 242-247. DOI:10.1002/bjs.4398.
- [19] KUAI W X, WANG Q, YANG X Z, et al. Interleukin-8 associates with adhesion, migration, invasion and chemosensitivity of human gastric cancer cells[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9): 979-985[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297059/>. DOI:10.3748/wjg.v18.i9.979.
- [20] SHI J, WEI P K. Interleukin-8: a potent promoter of angiogenesis in gastric cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2): 1043-1050[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734231/>. DOI:10.3892/ol.2015.4035.
- [21] SHI J, LI Y J, YAN B, et al. Interleukin-8: a potent promoter of human lymphatic endothelial cell growth in gastric cancer[J/OL]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2703-2710[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431450/>. DOI:10.3892/or.2015.3916.
- [22] YAMADA S, KATO S, MATSUHISA T, et al. Predominant mucosal IL-8 mRNA expression in non-cagA *Thais* is risk for gastric cancer [J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(19): 2941-2949[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660819/>. DOI:10.3748/wjg.v19.i19.2941.
- [23] ITO R, YASUI W, KUNIIYASU H, et al. Expression of interleukin-6 and its effect on the cell growth of gastric carcinoma cell lines[J/OL]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88(10): 953-958[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921276/>. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1997.tb00314.x.
- [24] WANG Z, SI X, XU A, et al. Activation of STAT3 in human gastric cancer cells via interleukin (IL)-6-type cytokine signaling correlates with clinical implications[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75788[2019-09-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3792128/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0075788.
- [25] HUANG S P, WU M S, SHUN C T, et al. Interleukin-6 increases vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastric carcinoma[J]. *J Biomed Sci*, 2004, 11(4): 517-527. DOI:10.1007/bf02256101.
- [26] SAKAMOTO T, SAITO H, TATEBE S, et al. Interleukin-10 expression significantly correlates with minor CD8⁺ T-cell infiltration and high microvessel density in patients with gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 1909-1914. DOI:10.1002/ijc.21598.
- [27] IKEGUCHI M, HATADA T, YAMAMOTO M, et al. Serum interleukin-6 and -10 levels in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(2): 95-100. DOI:10.1007/s10120-009-0509-8.

[收稿日期] 2019-09-06

[修回日期] 2020-03-02

[本文编辑] 党瑞山