

胰腺癌 CEA, CA199, IL-6 和 MCP-1 在血清中的表达及临床意义

卢灿荣, 张士武, 张勇, 卫勃

解放军总医院普通外科, 北京 100853

摘要 探讨胰腺癌患者血清中 CEA, CA199, IL-6 和 MCP-1 的表达及临床意义。检测 118 例胰腺癌患者, 107 例慢性胰腺炎患者和 113 例健康人群血清中 CEA, CA199, IL-6 和 MCP-1 的含量, 评价其单独检测和联合检测对于胰腺癌的诊断价值。与正常对照组相比较, 慢性胰腺炎组的 CA199 和 MCP-1 有统计学差异, 胰腺癌组的 CEA, CA199, IL-6 和 MCP-1 均显著升高。与慢性胰腺炎组相比较, 胰腺癌组的 CA199 和 IL-6 均显著升高。当这 4 种指标单独区分慢性胰腺炎组和胰腺癌组时, 诊断能力最好的指标 CA199, 其诊断灵敏性和特异性分别为 72.30% 和 74.90%。细胞因子中 IL-6 的诊断灵敏性较高, 为 85.40%, 而其特异性较低, 为 57.50%。CA199 和 IL-6 联合诊断慢性胰腺炎和胰腺癌时, 其诊断价值高于任一单独指标检测, 其灵敏性和特异性分别为 87.30% 和 90.30%。单独检测灵敏性和特异性诊断价值有限, 而联合检测可有效提高其诊断水平, 具有一定的辅助诊断价值。

关键词 白介素-6; 单核细胞趋化蛋白; 胰腺癌; 慢性胰腺炎

中图分类号 R735.3

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.14.004

The Expressions and the Clinical Significance of CEA, CA199, IL-6 and MCP-1 in the Serum of Patients with Pancreatic Cancer

LU Canrong, ZHANG Shiwu, ZHANG Yong, WEI Bo

Department of General Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract This paper studies the CEA, CA199, IL-6 and MCP-1 expressions and their clinical significance in the serum of patients with pancreatic cancer. The concentrations of IL-6, MCP-1, CEA and CA199 were detected in 118 pancreatic cancer patients, 107 chronic pancreatitis patients and 113 healthy people. In addition, their individual and joint diagnostic values for pancreatic cancer were also evaluated. Compared with the normal control group, the CA199 and MCP-1 of the chronic pancreatitis group show significant difference. The CEA, CA199, IL-6 and MCP-1 of the pancreatic cancer group show significant increase. Compared with the chronic pancreatitis group, the CA199 and IL-6 of the pancreatic cancer group show significant increase. When the four indicators were used separately to differentiate the chronic pancreatitis group and pancreatic cancer group, the best diagnostic value is shown by the CA199. The diagnostic sensitivity and specificity are 72.30% and 74.90%. The IL-6 shows a sensitivity of 85.40% and a specificity of 57.50%. The joint diagnostic values of CA199 and IL-6 for differentiating chronic pancreatitis group and pancreatic cancer group are higher than any other indicator. The sensitivity and the specificity are 87.30% and 90.30%. The indicator shows a limited diagnostic value for clinical diagnosis. The joint indicators show a better diagnostic value than the individual indicator. It is a useful diagnostic method for helping the diagnosis of pancreatic cancer.

Keywords interleukin-6; monocyte chemoattractant protein; pancreatic cancer; chronic pancreatitis

0 引言

胰腺癌 (pancreatic cancer) 是中国较常见的恶性肿瘤之一, 患者的 5 年生存率约为 5%, 被人们称之为“癌王”。其死

亡率高的主要原因首先是早期胰腺癌多无明显症状, 患者不易觉察“异常”; 其次, 胰腺处于人体上腹部腹膜后位, B 超、CT 等影像手段不易发现病变; 第三, 即使出现临床症状, 又易与

收稿日期: 2012-04-01; 修回日期: 2012-05-05

基金项目: 北京市科技新星计划 (2009A38)

作者简介: 卢灿荣, 主治医师, 研究方向为腹部外科、消化系统肿瘤的诊治, 电子信箱: lucanrong@sohu.com; 卫勃 (通信作者), 副教授, 研究方向为消化系统肿瘤的诊治, 电子信箱: tibetoo@sohu.com

其他消化道系统疾病,如胆石症、慢性胰腺炎等混淆而受忽视。因此,当患者最终确诊为胰腺癌时,多已错过最佳治疗时机。目前临床上最难与胰腺癌区分的良性疾病是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis),其特征是胰腺实质的渐进性损伤,临床表现为反复发作的腹痛,内、外分泌功能不全及假性囊肿,与胰腺癌的常见表现相似^[1]。活检组织病理学检查是胰腺癌诊断的金标准,但该项检查是一种技术要求高、操作风险大的有创手段。目前,胰腺癌血清学检测的标志物主要有血清糖抗原 199(Carbohydrate Antigen 199,CA199)和癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen,CEA),但其诊断灵敏性和特异性有待提升^[2]。

研究发现,肿瘤形成后,机体的免疫系统以及肿瘤自身将产生某些细胞因子如白介素-6 (Interleukin-6,IL-6)、单核细胞趋化蛋白(Monocyte Chemoattractant Protein,MCP-1)等。上述细胞因子除了参与机体对肿瘤的免疫反应以外,还参与肿瘤的多项生物学行为。如 IL-6 可通过促进肿瘤周围血管的生成,从而促进肿瘤转移^[3],随着肿瘤的发展和恶化,其促癌作用将大于抑癌作用^[4]。本研究通过增加检测胰腺癌、慢性胰腺炎患者及健康人群血清中细胞因子 IL-6 和 MCP-1 等的表达,探讨它们与 CEA、CA199 单独检测或联合检测在胰腺癌鉴别诊断中的临床应用价值。

1 对象、方法及数据处理

1.1 对象

病例组:选自 2011 年 1 月—2011 年 9 月来本院就诊的胰腺癌患者(Pancreatic Cancer group,PC 组)118 例,其中女性 54 例,男性 64 例,平均年龄为 55.3±12.7 岁,其中低分化患者(包括中低分化)61 例,高分化患者(包括中高分化)患者 57 例。全部病例均经手术和病理学诊断,之前未经过化疗或放疗,与本研究无重大相关疾病。慢性胰腺炎患者(Chronic Pancreatitis group,CP 组)107 例,其中女性 49 例,男性 58 例,平均年龄为 52.1±13.5 岁。慢性胰腺炎患者大多数具有四大主症之一(腹痛、消瘦、脂肪性腹泻和继发性糖尿病)及典型的影像表现(胰管扩张、胰腺钙化和胰管结石);少部分为查体发现的胰腺病变符合慢性局灶性胰腺炎表现,但无任何临床症状,且密切随访至少 1 年以上的病例。健康对照组(Normal Control group,NC 组),选自本院健康体检中心各项体检指标正常者 113 例,其中女性 54 例,男性 57 例,平均年龄为 52.5±10.7 岁,

年龄与性别构成比在各组别中无统计学差异。

1.2 检测试剂与方法

真空采集管采集清晨空腹血,离心后分离上清,校标后上机检测。CEA 和 CA199 购自罗氏诊断有限公司,检测仪器为罗氏 E170 全自动免疫分析仪,检测原理为电化学发光法,正常值分别为 ≤5μg/L 和 ≤37U/mL。IL-6 和 MCP-1 检测试剂购自上海透景生命科技有限公司,检测仪器为 Luminex 100 液芯芯片分析仪,检测原理为荧光微球检测法。选取标准品,然后选取 0—10000pg/mL 区间的 6 个点做标准曲线,液芯芯片检测后依据标准曲线计算含量。

1.3 统计学处理

数据均采用 SPSS17.0 软件进行分析,CEA,CA199,IL-6 和 MCP-1 的含量均以中位数表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性检验使用 F 检验,如数据齐性,则使用 LSD 检验,如数据不齐性,则使用 Tamhane's T2 检验。多参数联合诊断分析采用二元 Logistic 回归法。显著性水平 P=0.05。

2 结果

2.1 IL-6 和 MCP-1 在胰腺癌和慢性胰腺炎患者血清中的含量

CP 组与 NC 组相比较,其 CA199 和 MCP-1 有统计学差异,PC 组的 CEA,CA199,IL-6 和 MCP-1 均显著升高。PC 组与 CP 组相比较,其 CA199 和 IL-6 均显著升高。证明 NC 组与 PC 组较易区分,而 CP 组与 PC 组较难区分,见表 1。

2.2 IL-6,MCP-1,CEA 和 CA199 对胰腺癌的诊断能力

当这 4 种指标用来区分 CP 组和 PC 组时,ROC 曲线用来评价其诊断能力,诊断能力最好的指标 CA199,其诊断灵敏性和特异性分别为 72.30%和 74.90%,而 CEA 的诊断灵敏性和特异性则分别为 63.70%和 24.40%,诊断价值有限。细胞因子中 IL-6 的诊断灵敏性较高,为 85.40%,而其特异性较低,为 57.50%。说明单一指标对于区分 CP 和 PC 的诊断价值有限,见表 2。

2.3 IL-6,MCP-1,CEA 和 CA199 联合诊断评价胰腺癌的诊断价值

由表 2 得知,单个指标检测的诊断价值有限,难以同时满足灵敏性和特异性的需要。选择二元 Logistic 回归分析评价 4 项指标联合诊断的价值,ROC 曲线下面积大于 0.5 认为具有一定的诊断价值,因此,使用 CA199,IL-6 和 MCP-1 进行二

表 1 CEA,CA199,IL-6 和 MCP-1 含量的比较[中位数(25%,75%)]

Table 1 Comparison of serum concentration of CEA, CA199, IL-6 and MCP-1 [the median (25%, 75%)]

组别	CEA	CA199	IL-6	MCP-1
NC	1.67(0.77,2.19)	8.67(5.46,13.29)	1.20(0.30,3.10)	328.60(261.20,424.80)
CP	2.26(1.24,2.86)	16.49(5.82,47.17)*	1.40(0.80,2.20)	483.20(257.10,636.80)*
PC	2.31(1.17,4.73)*	123.30(24.89,537.21)**	3.60(1.70,9.60)**	382.30(286.30,502.70)*

注:与 NC 组比较,*P<0.05;与 CP 比较,**P<0.05。

Notes: Compared with NC, *P<0.05; Compared with CP, **P<0.05.

表 2 CEA,CA199,IL-6 和 MCP-1 用于评价胰腺癌的 诊断价值
 Table 2 Diagnostic value of the CEA, CA199, IL-6 and MCP-1 for pancreatic cancer

变量	ROC 曲线下面积值	标准误	95%置信区间		下限/%	上限/%
			敏感性/%	特异性/%		
CEA	0.34	0.04	0.27	0.49	63.70	24.40
CA199	0.71	0.09	0.56	0.85	72.30	74.90
IL-6	0.79	0.09	0.61	0.91	85.40	57.50
MCP-1	0.59	0.06	0.42	0.66	55.90	21.70

元 Logistic 回归分析评价其联合诊断价值。CA199,IL-6 和 MCP-1 联合诊断时其 ROC 曲线下面积最高,为 0.91,其灵敏性和特异性分别为 89.20%和 91.30%,其次为 CA199 和 IL-6 联合诊断,其灵敏性和特异性分别为 87.30%和 90.30%,见表 3。诊断价值最低的为 CA199 和 MCP-1 联合诊断,其灵敏性和特异性分别为 74.60%和 74.30%。对比 CA199+IL-6 联合诊断价值与 CA199+IL6+MCP-1 联合诊断价值,发现两者无统计学差异。因此,最终选择 CA199 和 IL-6 联合诊断区分 CP 组和 PC 组。本研究证实联合诊断价值优于单独指标评价。

表 3 CA199,IL-6 和 MCP-1 用于评价胰腺癌的 诊断价值
 Table 3 Diagnostic value of the CA199, IL-6 and MCP-1 for pancreatic cancer

指标	ROC 曲线下面积值	敏感性/%	特异性/%
CA199+IL-6	0.89	87.30	90.30
CA199+MCP-1	0.76	74.60	74.30
MCP-1+IL-6	0.83	79.10	77.60
CA199+IL6+MCP1	0.91	89.20	91.30

3 讨论

近年来,国内外的胰腺癌发生率有逐渐升高的趋势。其恶性程度高、预后差、易发生局部浸润和远处转移,患者的 5 年生存率仍极低。早期诊断和早期治疗可改善胰腺癌患者预后。胰腺癌与慢性胰腺炎,特别是慢性局灶性胰腺炎的鉴别诊断有时较为困难,影像学表现也常常难以区分,同时缺乏有效的生物标记物,因而容易导致延误治疗或者过度治疗。当前临床上应用较多的影像学技术如 B 超、CT 和 MRI,它们在临床应用中均存在一定的限制。B 超检查结果与检查者的经验有密切关系。螺旋 CT 及 MRI 技术对于直径小于 0.8cm 的肿瘤仍难以检出。随着技术的进步,一些新的影像学检查手段,如内镜超声和正电子发射断层扫描等相继出现,但由于其费用昂贵和操作复杂等缺点,难以在临床上广泛应用。组织活检是胰腺癌病理诊断的唯一途径,但是,该手段是一项操作复杂且风险较高的有创性检查。当前常用的血清学标志物如 CA199 和 CEA,其单项检测的诊断价值有限。既往的研究表明,多指标联合检测可有效提高诊断灵敏性和特异性,可以作为临床辅助诊断方法之一^[5]。

CA199 是一种肿瘤相关抗原,有研究发现 CA199 对胰腺癌诊断敏感性为 81%—90%,是目前诊断胰腺癌首选的标志物。但由于其在胃癌、结肠直肠癌和胆管癌等多种肿瘤中也有异常升高,其特异性难以满足临床需要。除此之外,CA199 对无症状人群检测出胰腺癌的阳性预测值仅为 0.9%,不能作为胰腺癌早期诊断的标志物。在本研究中,其区分 CP 组和 PC 组的灵敏性和特异性分别为 72.30%和 74.90%,证明其对胰腺癌的诊断具有一定的临床价值。CEA 是一种广谱肿瘤标志物。在多种肿瘤如消化道恶性肿瘤中常见异常升高,尽管其对晚期胰腺癌中的诊断价值很高,但对早期诊断中的临床应用价值较低。本研究中,其诊断特异性仅为 24.40%,与前期研究结果相符。IL-6 是一种 T、B 淋巴细胞等细胞分泌的糖蛋白。在正常人血清中,其含量很低。但在肿瘤患者血清中,由于肿瘤细胞释放大量的 IL-6 入血,其在血清中含量会升高。IL-6 一方面可能会通过促进肿瘤周围血管的生成,从而达到促进肿瘤转移的作用,另一方面,其可能参与宿主对于肿瘤的免疫反应,随着肿瘤的恶化,其促癌作用会大于抑癌作用。在本研究中,其在胰腺癌患者血清中异常升高,对于 CP 组和 PC 组的诊断灵敏性和特异性分别为 85.40%和 57.50%,证明其诊断特异性较差。MCP-1 是炎症趋化因子家族中的主要成员,其作为发动炎症反应的必要因子,活化成巨噬细胞产生各种炎症细胞因子^[6]。在本研究中,与 NC 组相比较,MCP-1 在 CP 组和 PC 组均异常升高,但其在区分 CP 组和 PC 组的诊断能力有效,表明其在 PC 组的鉴别诊断中临床价值有限。我们选择二元 Logistic 回归分析评价上述 4 项指标联合检测的诊断价值,结果表明,CA199、IL-6 和 MCP-1 联合诊断时,其灵敏性和特异性分别为 89.20%和 91.30%,其次为 CA199 和 IL-6 联合诊断,其灵敏性和特异性分别为 87.30%和 90.30%。进一步对比 CA199+IL-6 联合诊断价值与 CA199+IL-6+MCP-1 联合诊断价值,发现两者无统计学差异。因此,选用 CA199 和 IL-6 联合检测对胰腺癌及慢性胰腺炎进行鉴别诊断是较为理想的手段。最后,由于数量有限,本研究中慢性胰腺炎的病理学资料未能纳入分析。随着活组织检查及手术标本的进一步积累,后续研究将重点分析上述血清学指标联合检测与病理学诊断的相关性。除此之外,我们还将关注血清学指标联合检测在其他消化系统肿瘤诊断中的应用价值和临床意义。

4 结论

本研究通过探讨胰腺癌患者血清中 CEA, CA199, IL-6 和 MCP-1 等的表达及临床意义, 评价其单独检测和联合检测对于胰腺癌的诊断价值。实验证明, 单独指标对于区分 CP 组和 PC 组的诊断灵敏性和特异性有限, 而联合检测可有效提高诊断水平, 对胰腺癌的早期诊断和鉴别诊断具有一定临床应用价值。

参考文献 (References)

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008[J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Kim J E, Lee K T, Lee J K, *et al.* Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic

population[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(2): 182-186.

- [3] Blay J Y, Negrier M, Combarret V, *et al.* Serum level of interleukin-6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Research*, 1992, 52(12): 3317-3322.
- [4] Li L, Wang I G. Changes of immune function and progress in the stabilities of post-trauma [J]. *Branch of immunology of Foreign Medical Science*, 1998, 21(3): 157-162.
- [5] 刘玉兰, 张丹, 高艳红, 等. 血清胃蛋白酶原 PGI 和 PGII 在胃炎、胃癌及其他疾病中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(6): 347-350. Liu Yulan, Zhang Dan, Gao Yanhong, *et al.* *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2010, 17(6): 347-350.
- [6] Amita Y, Vandana S, Sarika A. MCP-1: Chemo-attractant with a role beyond immunity: A review[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 411(21-22): 1570-1579.

(责任编辑 岳臣)

·学术动态·



“第三届中印喜马拉雅地区生物多样性及环境变迁学术研讨会”征稿通知

“第三届中印喜马拉雅地区生物多样性及环境变迁学术研讨会”将于 2012 年 09 月 18—24 日在河南省新乡市举办。大会由中国植物学会古植物学分会、系统与进化植物学国家重点实验室、黄土与第四纪地质国家重点实验室、河南师范大学、印度萨尼古植物研究所、印度科技部阿伽卡研究所、印度加尔格答大学植物系、印度帕特洛学院等多家单位主办。

征文范围: (1) 喜马拉雅地区物种形成和生物多样性; (2) 喜马拉雅地区重要植物类群的起源和演化; (3) 中印新生代植被演替和环境变迁; (4) 喜马拉雅山抬升对亚洲以及全球变化的影响; (5) 宇宙成因核素示踪与测年技术; (6) 稳定同位素在高原隆升研究中的应用; (7) 高原地貌与山前盆地地层研究。

联系电话: 010-62836935

电子邮箱: yaoyf@ibcas.ac.cn

通信地址: 北京香山南辛村 20 号 中国科学院植物研究所系统与进化植物学国家重点实验室

邮政编码: 100093

会议网站: http://www.cas.cn/hy/hyyg/201205/t20120508_3573355.shtml