

血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 在胃癌患者中的检测意义*

郝良成, 胡阳黔[△]

(湖北医药学院附属东风医院消化内科, 湖北十堰 442001)

摘要:目的 探讨血清白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、糖类抗原 19-9(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)在胃癌患者中的检测意义。**方法** 选取 2012 年 1 月到 2015 年 4 月选择在该院诊治的胃癌患者 72 例作为胃癌组,同期选择在该院进行诊治的胃炎患者 72 例作为对照组,两组都进行血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 检测,同时进行胃癌组的预后调查与危险因素分析。**结果** 胃癌组的血清 IL-6、CRP、CEA、CA199 水平分别为(8.03±0.98)pg/mL、(11.33±1.45)mg/L、(90.93±22.11)U/mL 和(13.44±5.03)ng/mL,都明显高于对照组的(1.56±0.44)pg/mL、(5.09±1.22)mg/L、(28.98±10.43)U/mL 和(3.24±0.34)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。胃癌组患者随访调查 1 年,胃癌组 72 例患者中生存 62 例,死亡 10 例,生存率为 86.1%。单因素 Cox 比例风险模型分析结果显示 IL-6、CRP、CA19-9、CEA、淋巴结转移都与胃癌患者预后明显相关($P<0.05$),多因素 Cox 比例风险模型结果分析显示 IL-6、CRP、CA19-9、CEA 为主要的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 胃癌患者中呈现血清 IL-6、CRP、CEA、CA199 高表达状况,都为影响胃癌生存率的独立危险因素,为此临床检测有很好的判断预后价值。

关键词: 胃癌; 白细胞介素-6; C 反应蛋白; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.007 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2018)03-0278-04

文献标识码:A

Significance of detection of serum IL-6, CRP, CA19-9 and CEA in patients with gastric cancer*

HAO Liangcheng, HU Yangqian[△]

(Department of Gastroenterology, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine Hubei, Shiyan, Hubei 442001, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of serum IL-6, CRP, CA19-9 and CEA in patients with gastric cancer. **Methods** From January 2012 to April 2015, 72 patients with gastric cancer in our hospital were selected as the cancer group, and 72 gastritis patients were selected the same period in our hospital for diagnosis and treatment as the control group, two groups of serum IL-6, CRP, CA19-9 and CEA were given detection, the prognosis and risk factors in the gastric cancer group were given analysis. **Results** The serum IL-6, CRP, CEA and CA199 contents in the gastric cancer group were (8.03±0.98)pg/mL, (11.33±1.45)mg/L, (90.93±22.11)U/mL and (13.44±5.03)ng/mL that were significantly higher than the control group of (1.56±0.44)pg/mL, (5.09±1.22)mg/L, (28.98±10.43)U/mL and (3.24±0.34)ng/mL ($P<0.05$). Gastric cancer patients were followed up for 1 years, there were 62 patients survived, 10 patients were mortality, the survival rate was 86.1%. Single factor Cox regression analysis results showed that the IL-6, CRP, CA19-9, CEA, lymph node metastasis were related to the prognosis in patients with gastric cancer ($P<0.05$), Cox multivariate analysis showed that IL-6, CRP, CA19-9, CEA as the main independent risk factors ($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of IL-6, CRP, CA19-9 and CEA in patients with gastric cancer, they are independent risk factors for the survival rate of gastric cancer, and they have good prognostic values for clinical detection.

Key words: gastric cancer; IL-6; CRP; CEA; CA199

胃癌是我国消化道疾病中常见的恶性肿瘤之一,占消化道恶性肿瘤死亡原因的第一位。近年来在我

国,胃癌的发病率和病死率呈逐年上升的变化趋势,影响因素包括饮食及生活习惯、环境等^[1-2]。目前胃

* 基金项目:湖北省教育厅科学研究计划项目(B2014054)。

作者简介:郝良成,男,主治医师,主要从事与消化内科有关的研究。 [△] 通信作者, E-mail: huyangqian46@163.com。

本文引用格式:郝良成,胡阳黔.血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 在胃癌患者中的检测意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(3):278-280.

癌的综合治疗是以手术为主,预后有所改善,但胃癌患者的 5 年生存率并未受到影响,仍然处于 60.0%左右,转移和复发是胃癌致死的最重要原因^[3-4]。防治的当务之急是早期进行胃癌诊断,积极展开对胃癌流行病学及病因的研究,探究和确定与胃癌相关的肿瘤标志物显得尤为重要。癌胚抗原(CEA)是一种糖蛋白,最先在胎儿小肠和胃癌中被发现,可以降低肿瘤患者体内细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞的敏感性,使细胞免疫受阻,肿瘤细胞逃避细胞免疫攻击的影响,可持续存在^[5-6]。在多种恶性肿瘤中可大量存在一种糖类抗原(CA19-9),CA19-9 的糖基含量大^[7]。白细胞介素 6(IL-6)是一种具有多种生物学功能的多肽类物质,在肿瘤发生、发展中具有重要作用,能通过调节宿主的内环境加强或抑制肿瘤生长,在肿瘤中通过直接或间接作用抑制肿瘤细胞的凋亡^[8]。血清 C 反应蛋白(CRP)浓度与胃癌临床病理学分期相关,可通过炎症和血管生成参与恶性肿瘤的形成^[9]。本文具体探讨了血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 在胃癌患者中的检测意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 胃癌组:2012 年 1 月到 2015 年 4 月选择在本院诊治的胃癌患者 72 例,纳入标准:均通过明确的影像学及病理学诊断确诊;预期生存时间 > 3 个月;入组前 3 个月以上未行放疗、化疗;临床资料完整。排除标准:Child 分级 C 级的肝功能衰竭者;不遵医嘱要求按时治疗者;感染、出血或创伤等情况;肾衰竭者及心力衰竭者(心功能大于 3 级);服用严重影响新陈代谢或体质量的治疗药物者。其中男 40 例,女 32 例;年龄最小 22 岁,最大 78 岁,平均年龄(56.35 ± 2.19)岁。肿瘤大小 > 5 cm 40 例,≤ 5 cm 32 例;分化类型:高中分化 48 例,低分化 24 例;淋巴结转移:有 46 例,无 26 例;临床分期^[3]: I / II 期 22 例, III / IV 期 50 例。对照组:同期选择在本院进行诊治的胃炎患者 72 例,其中男 42 例,女 30 例;年龄最小 23 岁,最大 79 岁,平均年龄(56.23 ± 2.45)岁;疾病类型:慢性浅表

性胃炎 40 例,萎缩性胃炎 32 例。两组的性别、年龄对比差异无统计学意义($P > 0.05$),研究已得到医院伦理委员会批准,入选者知情同意本研究。

1.2 方法

1.2.1 血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 检测 两组患者入院后空腹抽取静脉血 4 mL,混匀后按离心 3 000 r/min,离心 10 min(离心半径 10 cm),分离上层血清,置于 -80 °C 冰箱保存待测。标本采集完毕后统一在室温下复温,采用电化学发光免疫分析法检测血清 CEA 和 CA19-9 含量,试剂盒来自美国罗氏公司;血清 IL-6 浓度检测采用酶联免疫检测法,血清 CRP 浓度用免疫比浊法,试剂盒都来自英国 R&D 公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 检测甄别阈值分别为 2.46 pg/mL、5.2 mg/L、30.0 U/mL、4.0 ng/mL、30.0 U/mL。

1.2.2 临床资料调查 根据两组入选者登记的档案资料进行调查,包括年龄、性别、肿瘤家族史、既往病史、吸烟/饮酒史等,重点调查胃癌组患者的肿瘤部位、肿瘤大小、淋巴结转移情况、分化类型、临床分期、IL-6、CRP、CA19-9、CEA、预后情况(生存与死亡)等。

1.3 统计学处理 血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 对比采用 *t* 检验;用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用百分率表示计数资料,危险因素分析采用单因素 Cox 比例风险模型与多因素 Cox 比例风险模型分析,对比采用卡方分析,软件采用 SPSS20.00 进行分析, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 对比 经过检测,胃癌组的血清 IL-6、CRP、CEA、CA19-9 水平分别为(8.03 ± 0.98)pg/mL、(11.33 ± 1.45)mg/L、(90.93 ± 22.11)U/mL 和(13.44 ± 5.03)ng/mL,都明显高于对照组的(1.56 ± 0.44)pg/mL、(5.09 ± 1.22)mg/L、(28.98 ± 10.43)U/mL 和(3.24 ± 0.34)ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 IL-6、CRP、CA19-9 和 CEA 对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	CEA(U/mL)	CA19-9(ng/mL)
胃癌组	72	8.03 ± 0.98	11.33 ± 1.45	90.93 ± 22.11	13.44 ± 5.03
对照组	72	1.56 ± 0.44	5.09 ± 1.22	28.98 ± 10.43	3.24 ± 0.34
<i>t</i>		18.498	3.984	8.113	9.245
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 预后情况对比 胃癌组患者随访调查 1 年,胃癌组 72 例患者中生存 62 例,死亡 10 例,生存率为 86.1%。

2.3 单因素分析 在胃癌组中,将调查的内容数据都纳入单因素 Cox 比例风险模型分析,以预后生存作

为应变量,结果显示 IL-6、CRP、CA19-9、CEA、淋巴结转移都与胃癌预后明显相关($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 多因素分析 采用多因素 Cox 比例风险模型继续评估有统计学意义的单因素分析,结果分析显示 IL-6、CRP、CA19-9、CEA 为影响胃癌患者预后的主

要独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 影响胃癌患者预后的单因素分析

因素	β	SE	P 值	OR 值	95%CI
IL-6	0.815	0.256	0.001	2.284	1.472~3.789
CRP	0.935	0.259	0.000	2.546	1.533~4.229
CA19-9	1.252	0.216	0.000	2.536	2.102~5.613
CEA	1.311	0.436	0.004	3.778	1.505~9.671
淋巴结转移	2.201	0.475	0.000	9.133	3.567~23.495

表 3 影响胃癌患者预后的多因素分析

因素	β	SE	P 值	OR 值	95%CI
IL-6	1.588	1.553	0.007	1.803	1.398~5.343
CRP	1.583	0.519	0.002	4.871	1.761~13.475
CA19-9	2.367	0.533	0.000	10.676	3.751~30.444
CEA	0.568	0.213	0.008	0.566	0.354~0.865

3 讨 论

胃癌是常见的恶性肿瘤,胃癌的发生和发展与患者生活习惯、环境和饮食方式有关,当前我国胃癌的发病率明显增加^[10]。胃癌的起病往往较隐匿,往往在诊治时已到了中晚期,因此需要进行早期诊断与治疗^[9]。相关研究也表明超过 80% 的胃癌患者发现时已经有局部浸润或者有远处转移,经过积极治疗后的 5 年总生存率也只有 50% 左右^[11]。

当前胃癌的诊断方法主要有大便潜血检查、影像学检查、内镜检查等,而随着分子生物学的发展,肿瘤标志物发展迅速,为此血清学检查成为胃癌筛查的有效手段。目前检测胃癌的一些常见血清指标为 CEA 和 CA19-9 等,其中 CEA 是一种酸性糖蛋白,从结肠腺癌和胚胎肠黏膜组织中分离而得,当前在临床上的应用较多见^[12]。CA19-9 是一种低聚糖类相关抗原,从胃癌细胞株中分离而得,可在多种结直肠癌、胰腺癌、肝胆系癌中呈现升高表达^[13-14]。

IL-6 是一种多向性炎症因子,能激活巨噬细胞并防止中性粒细胞凋亡,从而增进癌细胞杀伤作用;IL-6 能够诱导血管内皮细胞生长因子,而且能够激活 Rho 蛋白,从而参与肿瘤的侵袭作用。肝细胞产生的 CRP 是一种炎症因子的应答产物,是由肿瘤所引起的组织损伤引发的炎症反应而产生^[15]。本研究显示胃癌组的血清 IL-6、CRP、CEA、CA19-9 水平分别为(8.03±0.98)pg/mL、(11.33±1.45)mg/L、(90.93±22.11)U/mL 和(13.44±5.03)ng/mL,都明显高于对照组的(1.56±0.44)pg/mL、(5.09±1.22)mg/L、(28.98±10.43)U/mL 和(3.24±0.34)ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$),也论证了胃癌患者的血清 IL-6、CRP、CEA、CA19-9 的表达量明显增加。不过胃癌的细胞亚群含有不同的生物学特性及不同的表型,其分子标志物在不同的患者中也不一样,体现在质和量上的区别,因此不是所有胃癌的患者都存在血清 IL-6、

CRP、CEA、CA19-9 表达量的升高^[16]。

近年来胃癌术后的 5 年生存率一般仍徘徊于 20%~30%,而早期胃癌术后的 5 年生存率可高达 95.0% 左右。同时当前很多临床指标对于生存预后的评价价值不高,有些指标之间可能存在交叉重复,不仅大量浪费医疗资源,且影响预后判断^[17]。本研究显示胃癌组 72 例患者中生存 62 例,死亡 10 例,生存率为 86.1%。本研究单因素 Cox 比例风险模型分析结果显示 IL-6、CRP、CA19-9、CEA、淋巴结转移都与胃癌患者预后明显相关($P < 0.05$),多因素 Cox 比例风险模型结果分析显示 IL-6、CRP、CA19-9、CEA 为主要的独立危险因素($P < 0.05$)。肿瘤细胞表面的糖脂类物质及糖蛋白的异常表达是糖脂类及糖蛋白恶变的结果。研究表明乳腺癌伴有远处转移的患者,如果血清中 CEA 与 CA19-9 水平下降超过了 50%,预示着病情缓解^[18]。当前研究表明 IL-6 对一些癌细胞表现出抑制作用,如肺癌和乳腺癌;而对另一些却表现出促进生长的作用,如卡波氏肉瘤和对前列腺癌^[19]。而 CRP 在侵入性癌症患者血清水平可能高于非侵入性肿瘤患者,可通过调节宿主的内环境加强肿瘤生长,发挥对肿瘤细胞的促进作用^[20]。

总之,胃癌患者中呈现血清 IL-6、CRP、CEA、CA19-9 高表达状况,都为影响胃癌生存率的独立危险因素,为此临床检测有很好的判断预后价值。

参考文献

- [1] WADA N, KUROKAWA Y, MIYAZAKI Y, et al. The characteristics of the serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer cases [J]. Surg Today, 2017, 47(2):227-232.
- [2] FENG F, SUN L, LIU Z, et al. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(36):58459-58469.
- [3] 郭峰, 杨维秀. 原发性胃癌手术后肝脏转移的相关因素研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(5):369-371.
- [4] WVIRGILIO E, GIARNIERI E, MONTAGNINI M, et al. Detection of cancer cells and tumor markers in gastric lavage of patients with gastric cancer: Do these findings have a clinicopathological significance and oncological implication[J]. Med Hypotheses, 2016, 9(94):1-3.
- [5] 叶旭星, 何钦, 徐斌, 等. Th1/Th2 平衡与胃癌前病变危险因素及病理积分相关性分析[J]. 中国现代医生, 2016, 54(5):1-3.
- [6] 操珍, 孙俊宁, 王菀菀, 等. 胃癌患者血清多种细胞因子联合检测的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(3):169-173.
- [7] ZHAO L Y, YIN Y, LI X E, et al. A nomogram composed of clinicopathologic features and preoperative serum tumor markers to predict lymph node metastasis in early gastric cancer patients [J]. Oncotarget, 2016, 7(37):59630-59639.

分期并无直接相关性, TTF-1 具有的组织特异性, 在一定程度上可用于 SCLC 的鉴别诊断^[12]。

参考文献

- [1] HARMSMA M, SCHUTTE B, RAMAEKERS F C. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(2): 255-272.
 - [2] TORSETNES S B, NORDLUND M S, PAUS E, et al. Digging deeper into the field of the small cell lung cancer tumor marker ProGRP; a method for differentiation of its isoforms[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(1): 412-420.
 - [3] MA L, XIE X W, WANG H Y, et al. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(12): 4891-4894.
 - [4] WANG B, HE Y J, TIAN Y X, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CY-FRA21-1 for diagnosis of lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22): 9611-9614.
 - [5] WANG L, WANG D, ZHENG G, et al. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2016, 31(1): 80-87.
 - [6] HUANG Z, XU D, ZHANG F, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(10): 1019-1025.
 - [7] KODIAKOV D S, KLIMACHV V V, AVDALIAN A M, et al. Topoisomerase IIa expression in correlation with clinical and morphological parameters and proliferation (based on argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions and Ki-67 antigen) in lung adenocarcinoma[J]. *Vopr Onkol*, 2014, 60(2): 63-68.
 - [8] ZACHARA-SZCZAKOWSKI S, VERDUN T, CHURG A. Accuracy of classifying poorly differentiated non-small cell lung carcinoma biopsies with commonly used lung carcinoma markers[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(5): 776-782.
 - [9] EL-MAQSOU D N M, TAWFIEK E R, ABDELMEGED A, et al. The diagnostic utility of the triple markers Napsin A, TTF-1, and PAX8 in differentiating between primary and metastatic lung carcinomas[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3123-3134.
 - [10] 俎云芬, 王熙才, 刘馨, 等. 甲状腺转录因子在宣威肺腺癌中的表达及临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(3): 131-137.
 - [11] MARCHEVSKY A M, WICK M R. Diagnostic difficulties with the diagnosis of small cell carcinoma of the lung[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2015, 32(6): 480-488.
 - [12] SMITS A J, VINK A, TOLENAARS G, et al. Different cutoff values for thyroid transcription factor-1 antibodies in the diagnosis of lung adenocarcinoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(6): 416-421.
- (收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-10-26)
-
- (上接第 280 页)
- [8] 朱乐意, 李树峰, 徐峰. 不同部位胃癌临床病理特征及预后因素对比分析[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(3): 7-9.
 - [9] YU X, HU F, YAO Q, et al. Serum fibrinogen levels are positively correlated with advanced tumor stage and poor survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: a large cohort retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2016, 14(16): 480-485.
 - [10] 杜彦钊, 杜艳景, 马建明, 等. 血清肿瘤标记物在胃癌诊断中的应用[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(2): 247-249.
 - [11] 赵波, 咎建宝, 徐爱忠, 等. 谷氨酰胺联合肠内营养对胃癌患者术后血清 C 反应蛋白及免疫功能的影响[J]. *安徽医药*, 2016, 20(5): 992-993.
 - [12] LIU S S, FENG F, XU G H, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(16): 478-482.
 - [13] 赵昕波, 游红勇, 李兵, 等. 腹腔镜辅助胃癌根治术治疗老年进展期胃癌的临床效果及对血清肿瘤标志物和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. *中国医药*, 2015, 10(6): 854-858.
 - [14] LIANG Y, WANG W, FANG C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49565-49573.
 - [15] 王军海. 血清中细胞因子的检测在胃癌中的意义[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(19): 5-6.
 - [16] TU Y, TIAN Y H, FANG Z Y, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the treatment of gastric cancer: a single-centre retrospective study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(6): 587-594.
 - [17] 贺慧鹏, 王海泉. 五种肿瘤标记物联合检测对胃癌的诊断价值[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(1): 109-111.
 - [18] PARK W C, KIM H R, KANG D B, et al. Comparative expression patterns and diagnostic efficacies of SR splicing factors and HNRNPA1 in gastric and colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(16): 358-367.
 - [19] 徐丹萍, 章彤彤, 王青, 等. 胃癌患者外周血 HLA-G 表达水平研究及其临床意义[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2016, 36(7): 487-493.
 - [20] HASHAD D, ELBANNA A, IBRAHIM A, et al. Evaluation of the role of circulating long Non-Coding RNA H19 as a promising novel biomarker in plasma of patients with gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1100-1105.
- (收稿日期: 2017-07-22 修回日期: 2017-09-10)