

本文引用: 冯焕然, 段巨洪, 武文杰, 等. 胃癌患者血清炎症因子水平检测的临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31 (4): 284-286.

【临床研究】

## 胃癌患者血清炎症因子水平检测的临床意义

冯焕然<sup>1</sup>, 段巨洪<sup>2</sup>, 武文杰<sup>3</sup>, 靳玫<sup>3</sup>, 鲁广建<sup>4</sup>, 宋志善<sup>2</sup>, 张俊丽<sup>2</sup>, 张晨光<sup>2</sup>

(1. 淮滨县人民医院外科, 河南 淮滨 464400; 2. 新乡医学院医学检验学院, 河南 新乡 453003; 3. 新乡医学院第三附属医院外科, 河南 新乡 453003; 4. 新乡医学院第一附属医院检验科, 河南 卫辉 453100)

**摘要:** **目的** 观察胃癌患者血清炎症因子表达水平, 并探讨其临床意义。**方法** 通过酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫比浊法检测 108 例胃癌患者血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达水平, 并与 85 例胃良性病变患者和 120 例健康体检者对应指标进行比较。**结果** 胃癌组患者 HMGB1、CRP、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  表达水平明显高于胃良性病变组和健康对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。胃癌组患者血清炎症因子水平与肿瘤淋巴结转移分期密切相关, 随着胃癌病情加重, HMGB1、CRP、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平逐渐升高, Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者各炎症因子水平明显高于 I、II 期 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 血清炎症因子与胃癌的发生发展密切相关, 可作为反映胃癌进展的标志物。

**关键词:** 胃癌; 炎症因子; 高迁移率族蛋白 B1; C-反应蛋白; 白细胞介素-6; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**中图分类号:** R735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239 (2014)04-0284-03

## Clinical significance of serum inflammatory factors in patients with gastric cancer

FENG Huan-ran<sup>1</sup>, DUAN Ju-hong<sup>2</sup>, WU Wen-jie<sup>3</sup>, JIN Mei<sup>3</sup>, LU Guang-jian<sup>4</sup>, SONG Zhi-shan<sup>2</sup>, ZHANG Jun-li<sup>2</sup>, ZHANG Chen-guang<sup>2</sup>

(1. Department of Ordinary Surgery, the Hospital of Huaibin County, Huaibin 464400, Henan Province, China; 2. College of Economics, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 3. Department of Ordinary Surgery, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 4. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the expression levels and their clinical significance of serum inflammatory factors in patients with gastric cancer. **Methods** The serum levels of high mobility group protein B1 (HMGB1), interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and C-reactive protein (CRP) was detected by immunoturbidimetry method in 108 patients with gastric cancer, 85 patients with benign gastric diseases and 120 healthy controls. And the results were compared among the three groups. **Results** The levels of HMGB1, CRP, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in gastric cancer group were significantly higher than those in benign gastric diseases group and healthy control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The levels of serum inflammatory cytokines (HMGB1, CRP, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ) were closely associated with the tumour node metastases stage and gradually risen along with the aggravation of gastric cancer, which were significantly higher in stage III and IV than those in stage I and II ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Serum inflammatory cytokines play a key role in the tumorigenesis and development of gastric cancer. They can be used as markers for the development of gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer; inflammatory factor; high mobility group protein B1; C-reactive protein; interleukin-6; interleukin-8; tumor necrosis factor

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 发病率全球

居第 4 位<sup>[1-2]</sup>, 其发病机制目前仍未完全阐明。多种研究认为, 胃癌的发生发展与机体的慢性炎症及免疫功能缺陷或细胞免疫功能紊乱等密切相关<sup>[3-4]</sup>, 患者长期的亚临床炎症或相关坏死性细胞死亡可产生大量活性氮簇、活性氧簇、细胞因子、趋化因子或生长因子等炎症介质, 改变细胞正常内环境稳态, 诱导肿瘤发生发展。因此, 寻找一些可靠、敏感的炎症介质用于胃癌的诊断、病情判断具有重要的临床意义。

DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.04.013

收稿日期: 2013-10-21

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目 (编号: 132102310163); 河南省教育厅科学技术研究重点项目 (编号: 12A310006); 新乡医学院重点研究领域招标课题 (编号: ZD2011-13)

作者简介: 冯焕然 (1971-), 男, 河南淮滨人, 学士, 主治医师, 主要从事外科疾病的诊疗。

通信作者: 张晨光 (1972-), 女, 河南信阳人, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事临床检验诊断学的教学和科研工作。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2009年5月至2013年5月河南省淮滨县人民医院和新乡医学院第一和第三附属医院收治的胃癌患者108例为研究对象,其中男62例,女46例,年龄45~65岁,平均 $(57.6 \pm 6.4)$ 岁。所有患者均未接受放射治疗、化学治疗、免疫及抗肿瘤药物治疗,并经病理学确诊。采用国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC)颁布的肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期法:Ⅰ期23例,Ⅱ期20例,Ⅲ期39例,Ⅳ期26例。胃良性病变患者85例,其中急、慢性胃炎32例,胃溃疡53例;男49例,女36例,年龄42~58岁,平均 $(49.4 \pm 7.2)$ 岁。选取健康体检者120例为健康对照组,男64例,女56例,年龄48~76岁,平均 $(53.7 \pm 8.1)$ 岁。所有入选对象均无结核、糖尿病、心脏病、肝肾疾病、高血压、出血性疾病、泌尿及免疫系统疾病等。各组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 检测方法** 空腹采集静脉血,不抗凝,1 h内

分离血清, -80℃冰箱保存,集中检测。血清高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平测定采用(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法, HMGB1试剂购自日本SHINO-TEST公司, IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 试剂购自深圳欣博盛科技有限公司; C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)采用免疫比浊法,试剂购自上海科华-东菱诊断用品有限公司。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS 16.0进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 3组受检者血清炎症因子水平比较** 结果见表1。与健康对照组及胃良性病变组比较,胃癌组患者血清炎症因子水平均显著增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );胃良性病变组血清中的炎症因子水平与健康对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

Tab.1 Comparison of serum inflammatory cytokine levels of the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HMGB1/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-6/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-8/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	TNF- $\alpha$ / $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$
健康对照组	120	$4.8 \pm 2.2^a$	$1.9 \pm 0.8^a$	$2.1 \pm 0.5^a$	$74.3 \pm 14.5^a$	$4.2 \pm 0.6^a$
胃良性病变组	85	$5.4 \pm 3.1^a$	$4.5 \pm 1.7^a$	$4.8 \pm 0.6^b$	$98.5 \pm 13.1^a$	$7.8 \pm 0.8^b$
胃癌组	108	$14.8 \pm 6.4$	$11.5 \pm 3.1$	$10.5 \pm 2.6$	$229.8 \pm 25.2$	$16.5 \pm 1.3$

注:与胃癌组比较<sup>a</sup> $P<0.01$ ,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 胃癌患者临床病理分期与血清炎症因子水平的关系** 结果见表2。胃癌组患者血清炎症因子水平与肿瘤TNM分期密切相关,随着胃癌病情加重,表2 胃癌组患者不同TNM分期的血清炎症因子水平比较

HMGB1、CRP、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平逐渐升高,Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者各炎症因子水平明显高于Ⅰ、Ⅱ期,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

Tab.2 Comparison of serum inflammatory factor levels in patients with gastric cancer in different TNM staging ( $\bar{x} \pm s$ )

分期	<i>n</i>	HMGB1/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-6/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-8/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	TNF- $\alpha$ / $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$
Ⅰ期	23	$4.2 \pm 2.3$	$2.9 \pm 1.5$	$3.1 \pm 0.5$	$54.9 \pm 10.4$	$3.4 \pm 0.7$
Ⅱ期	20	$7.8 \pm 2.5$	$3.8 \pm 1.6$	$5.7 \pm 0.8$	$62.4 \pm 11.7$	$6.5 \pm 1.1$
Ⅲ期	39	$15.7 \pm 5.4^{ab}$	$12.5 \pm 3.0^{ac}$	$12.5 \pm 3.3^{ac}$	$253.8 \pm 23.2^{ac}$	$14.5 \pm 1.2^{ab}$
Ⅳ期	26	$21.8 \pm 8.0^{ac}$	$17.9 \pm 4.4^{ac}$	$16.7 \pm 3.5^{ac}$	$278.6 \pm 34.2^{ac}$	$19.6 \pm 1.5^{ac}$

注:与Ⅰ期比较<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与Ⅱ期比较<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$ 。

3 讨论

胃癌是一种临床常见的消化系统恶性肿瘤,近年来在我国的发病率和病死率逐年上升。胃癌的发生发展及侵袭转移是一个复杂的过程,需多种细胞因子参与,目前确切机制不十分清楚。IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 是重要的炎症细胞因子,在多种肿瘤中高表达<sup>[4,6]</sup>。TNF- $\alpha$ 主要来源于巨噬细胞<sup>[7]</sup>,是炎症反应过程中出现最早的炎症介质,激活中性粒细胞和淋巴细胞,使血管内皮细胞通透性增加,促使其他细

胞因子的合成与释放<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$ 也是内源性肿瘤的促进因素,可以刺激肿瘤细胞生长、增殖、侵袭、转移和血管生成。IL-6主要来源是活化的单核细胞或局部巨噬细胞<sup>[9]</sup>,肿瘤细胞也可产生、释放IL-6,IL-6具有多种生物学活性,可调节细胞免疫,诱导T细胞活化增殖、分化,调节机体免疫应答,诱导急性期蛋白产生,调节肿瘤生长,是调节炎症与肿瘤血管生成的一种重要细胞因子<sup>[6]</sup>。IL-8是由单核-巨噬细胞、纤维细胞等分泌,是嗜中性粒细胞的重要趋化因子之一<sup>[10]</sup>,能刺激中性粒细胞、T淋巴细胞和嗜酸

性粒细胞趋化,吸引并激活中性粒细胞脱颗粒,释放弹性蛋白酶或溶酶体,损伤内皮细胞,使微循环血流淤滞,组织坏死,造成器官功能损伤,调节肿瘤血管生成,增强肿瘤细胞入侵、发生、生长和转移过程<sup>[4]</sup>。本研究显示,胃癌患者血清中炎症细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  明显升高,并与肿瘤的 TNM 分期密切相关。CRP 是机体受到微生物感染或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性时相反应蛋白。急性相反应是恶性肿瘤的普遍特点。这是因为肿瘤本身释放细胞因子,巨噬细胞浸润或伴发感染或组织坏死,炎症细胞组成肿瘤微环境<sup>[3]</sup>,肿瘤细胞浸润,血清 CRP 水平表达也升高<sup>[11]</sup>。HMGB1 是广泛存在于真核细胞中的非组蛋白染色体结合蛋白,参与 DNA 的复制、转录、修复等<sup>[1]</sup>。正常情况下,其表达量很低,但当机体发生感染、炎症、损伤或肿瘤恶变时,其发生过度表达,肿瘤组织或血清中表达量均升高<sup>[12-13]</sup>。本研究显示,胃癌患者血清中 CRP 和 HMGB1 表达量明显升高,并与肿瘤 TNM 分期密切相关。总之,胃癌患者血清中 HMGB1、CRP 及 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平与肿瘤的侵袭及肿瘤病期密切相关,降低表达水平对改善胃癌患者预后具有一定的参考价值。

#### 参考文献:

- [1] 徐慕洁,白玉贤. DNA 甲基化异常与胃癌研究进展[J]. 新乡医学院学报,2012,29(2):148-150.
- [2] Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer[J]. *Methods Mol Biol*,2009,472:467-477.
- [3] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*,2008,454(7203):436-444.
- [4] Haghazali M, Molaei M, Mashayekhi R, et al. Proinflammatory cytokines and thrombomodulin in patients with peptic ulcer disease and gastric cancer, infected with *Helicobacter pylori* [J]. *Indian J Pathol Microbiol*,2011,54(1):103-106.
- [5] Chen Y, Shi M, Yu G Z, et al. Interleukin-8, a promising predictor for prognosis of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(10):1123-1129.
- [6] Kim D K, Oh S Y, Kwon H C, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer [J]. *BMC Cancer*,2009,9:155.
- [7] 丁勇,何宏蕴. 病毒性脑膜炎患儿脑脊液细胞学和细胞因子检测的意义[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(22):1772-1773.
- [8] 柯贤胜. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  的影响[J]. 新乡医学院学报,2012,29(12):950-951,957.
- [9] 李志勇,韩春芳. 肺炎支原体肺炎患儿血清巨噬细胞移动抑制因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6 表达的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(4):291-293.
- [10] 孙爽,罗予,张金嵩,等. 外伤性眼内炎兔房水中细胞因子的表达[J]. 眼科新进展,2012,32(8):721-724.
- [11] Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Gryko M, et al. Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins (IL-6 and CRP) and classic tumor markers (CEA and CA 19-9) in gastric cancer [J]. *Clin Exp Med*,2011,11(2):89-96.
- [12] Tabata C, Shibata E, Tabata R, et al. Serum HMGB1 as a prognostic marker for malignant pleural mesothelioma [J]. *BMC Cancer*,2013,13:205.
- [13] Chung H W, Lim J B, Jang S, et al. Serum high mobility group box-1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Sci*,2012,103(9):1714-1721.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)

#### (上接第 283 页)

- [3] Yu M Q, Liu X S, Wang J M, et al. CD8<sup>+</sup> Tc-lymphocytes immunodeviation in peripheral blood and airway from patients of chronic obstructive pulmonary disease and changes after short-term smoking cessation [J]. *Chin Med J (Engl)*,2013,126(19):3608-3615.
- [4] Li J, Song Y, Wang Y, et al. MicroRNA-148a suppresses epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ROCK1 in non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*,2013,380(1/2):277-282.
- [5] Tilert T, Dillon C, Paulose-Ram R, et al. Estimating the U. S. prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007 - 2010 [J]. *Respir Res*,2013,14(1):103.
- [6] Jin Q, Chen Y, Lou Y, et al. Low serum retinol-binding protein-4 levels in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease at intensive care unit admission is a predictor of mortality in elderly patients [J]. *J Inflamm (Lond)*,2013,10(1):31.
- [7] 元梅,韩其政,赵慧,等. 家庭无创正压通气对 COPD 合并呼吸衰竭病人生活质量的影响 [J]. 中国老年学杂志,2012,32(20):4561-4563.
- [8] Bardsley M, Steventon A, Doll H. Impact of telehealth on general practice contacts: findings from the whole systems demonstrator cluster randomised trial [J]. *BMC Health Serv Res*,2013,13:395.
- [9] Huang H, Lee S H, Ye C, et al. ROCK1 in AgRP neurons regulates energy expenditure and locomotor activity in male mice [J]. *Endocrinology*,2013,154(10):3660-3670.
- [10] Zhou X, Wei M, Wang W. MicroRNA-340 suppresses osteosarcoma tumor growth and metastasis by directly targeting ROCK1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2013,437(4):653-658.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)