

· 论 著 ·

外周血维生素 D, IL-6 水平评价结直肠癌转移预后的应用

刘义华, 李 轲, 曾 莎, 徐 飞, 陈双峰, 丁 洁[△]
(聊城市人民医院中心实验室, 山东聊城 252000)

摘 要:目的 研究外周血 VD、IL-6 评价结直肠癌转移预后的应用。方法 病理学证实结直肠癌患者 91 例, 检测外周血 VD、IL-6 和 CEA 水平; 采用 logistic 拟合分析其对结直肠癌转移预后评估。结果 结直肠癌患者转移组 VD(6.63 ± 3.90) 低于非转移组(10.05 ± 3.98), $P < 0.001$; 转移组 IL-6 水平为 $16.13(10.15 \sim 43.80)$ 高于非转移组为 $8.25(4.66 \sim 12.15)$, $P < 0.001$; 转移组 CEA 为 $9.49(2.38 \sim 117.34)$ 高于非转移组为 $2.31(1.42 \sim 5.91)$, $P < 0.001$ 。CEA 与转移 ROC 曲线 AUC = 0.693, $P = 0.002$, 灵敏度为 71.05, 特异度为 64.15; VD、IL-6 及 CEA 拟合 ROC 曲线 AUC = 0.824, $P < 0.001$, 灵敏度为 73.68%, 特异度为 83.25%。结论 结直肠癌患者血清 VD、IL-6 水平与转移预后有关, 结合肿瘤抗原检测可作为判断结直肠癌预后的新的、有效的生物学指标。

关键词: 维生素 D; 白介素-6; 结直肠癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)01-0069-03

Application of peripheral blood vitamin D and IL-6 levels in evaluating metastasis prognosis of colorectal cancer

Liu Yihua, Li Ke, Zeng Sha, Xu Fei, Chen Shuangfeng, Ding Jie[△]

(Department Central Laboratory, Liaocheng Municipal People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China)

Abstract: **Objective** To study the application of peripheral blood vitamin D (VD) and interleukin-6 (IL-6) levels in the evaluation the metastasis prognosis of colorectal cancer. **Methods** 91 patients with pathologically confirmed colorectal cancer were detected peripheral blood VD, IL-6 and CEA levels. The Logistic fitting analysis was used to evaluate metastasis prognosis of colorectal cancer. **Results** The VD level in the colorectal cancer metastases group was lower than that in the non-metastasis group [6.63 ± 3.90 vs. (10.05 ± 3.98), $P < 0.001$]; the IL-6 level in the colorectal cancer metastases group was $16.13(10.15 - 43.80)$, which was higher than $8.25(4.66 - 12.15)$ in the non-metastasis group ($P < 0.001$), the CEA level in the metastasis group was $9.49(2.38 - 117.34)$, which was higher than $2.31(1.42 - 5.91)$ in the non-metastasis group ($P < 0.001$). CEA and transfer ROC curve AUC = 0.693, $P = 0.002$, with the sensitivity of 71.05 and the specificity of 64.15; VD, IL-6 and CEA fitting ROC curve AUC = 0.824, $P < 0.001$, with the sensitivity of 73.68 and the specificity of 83.25. **Conclusion** The peripheral blood VD and IL-6 levels in the patients with colorectal cancer are associated with metastasis prognosis, which combined with tumor antigen detection can be used as the novel and effective biological indicators for evaluating the prognosis of colorectal cancer.

Key words: vitamin D; interleukin 6; colorectal cancer

全球每年至少有 120 万人被诊断为结直肠癌, 约 60 万人因此丧生^[1]。造成结直肠癌患者死亡的主要原因包括局部复发和远处转移。尽管临床治疗措施不断改进, 结直肠癌患者的 5 年生存率并未得到改观, IV 期病患的 5 年生存率仅略大于 10%^[1]。并且约有一半的结直肠癌病患在根治术前已经存在转移^[2-3]。因此, 监测结直肠癌患者复发转移对于降低死亡率, 延长生存期具有重要意义。

维生素 D(VD)是结直肠癌发病的影响因素之一。循环中 VD 水平降低可增加肿瘤侵袭风险^[4], 其代谢产物能够参与肿瘤微环境的炎性调控。炎性细胞因子 IL-6 是调控结直肠癌进展的重要指标, 对肿瘤细胞增值有促进作用。本研究旨在通过检测结直肠癌患者 VD3、IL-6 和癌胚抗原(CEA)水平, 探讨其在评价结直肠癌转移预后的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院被确诊为结直肠癌患者连续病例 91 例, 其中男 44 例, 女 46 例, 年龄 26~82 岁。纳入标准: 经病理学确诊的结直肠癌患者, 具有完整临床和病理资料; 无免疫相关疾病或其他原发肿瘤病史。以本院健康查体人群 50 例作为对照组, 排除自身免疫相关疾病及长期服用激素者。

1.2 方法

1.2.1 采集健康志愿者及患者空腹静脉血 3 mL, 3 000 r/min (相对离心力 1 600 g)离心 5 min, 分离血清至 -70 ℃ 贮存。

1.2.2 实验室检测 血清 VD 采用 25-羟基总维生素 D 定量测定试剂盒(LIAISON 25-OH Vitamin D TOTAL Assay, DiaSorin Inc, USA), 利用 LIAISON 化学发光分析仪检测, 试剂盒检测范围为 4.0~150 ng/mL。Roche Cobas e 601 电化学发光仪检测血清 IL-6(Roche Diagnostics GmbH, Germany)与 CEA(BeckmanCoulter, USA)水平。IL-6 检测范围 1.5~5 000 pg/mL。CEA 检测范围为 0.1~1 000.0 ng/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据分析。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组比较采用两独立样本 t 检验; 非正态资料以中位数(IQR)表示, 两组比较采用 Mann-Whitney U 检验分析。采用二元 logistic 拟合检测指标, 并对拟合后数据进行 ROC 曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 VD、IL-6 和 CEA 检测结果 结直肠癌组患者血清 VD 水平(8.70 ± 4.24) ng/mL 低于对照组(23.41 ± 4.11) ng/mL, $P < 0.001$ 差异具有显著性; 结直肠癌组血清 IL-6 为 9.95

(5.96~22.13)ng/mL 高于对照组 2.11(1.66~2.52), $P<0.001$ (图 1、表 1);两组年龄、性别均差异均无统计学意义($P>0.05$)。其中,转移组患者 VD(6.63±3.90)ng/mL 低于非转移组(10.05±3.98)ng/mL, $P<0.001$;转移组患者 IL-6 水平为 16.13(10.15~43.80)ng/mL 高于非转移组为 8.25(4.66~12.15)ng/mL, $P<0.001$;转移组 CEA 水平为 9.49(2.38~117.34)ng/mL 高于非转移组为 2.31(1.42~5.91), $P<0.001$ (图 2、表 2)。

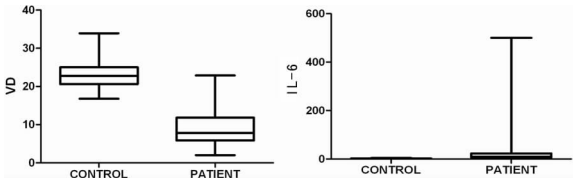


图 1 结直肠癌组与对照组 VD、IL-6 的表达

2.2 结直肠癌组 CEA、VD 及 IL-6 与发生转移 ROC 曲线分析:结直肠癌患者 CEA 与转移的 ROC 曲线分析, $AUC=0.693$, $P=0.002$, 灵敏度为 71.05%, 特异度为 64.15%;拟合 CEA、VD 及 IL-6 的 ROC 曲线 $AUC=0.824$, $P<0.001$ (图 3), 灵敏度为 73.68%, 特异度为 83.25%。

表 1 结直肠癌组与对照组参数比较分析

项目	结直肠癌组 (n=91)	对照组 (n=50)	Test	P
年龄(岁)	57.84±12.08	54.80±12.13	$T=1.497$	0.137
性别(男/女)	45/46	28/22	Fisher'Exact	0.285
VD(ng/mL)	8.62±4.27	23.26±3.87	$T=16.643$	<0.001
IL-6(pg/mL)	9.67 (5.87-23.06)	2.10(1.64-2.51)	$Z=-7.762$	<0.001

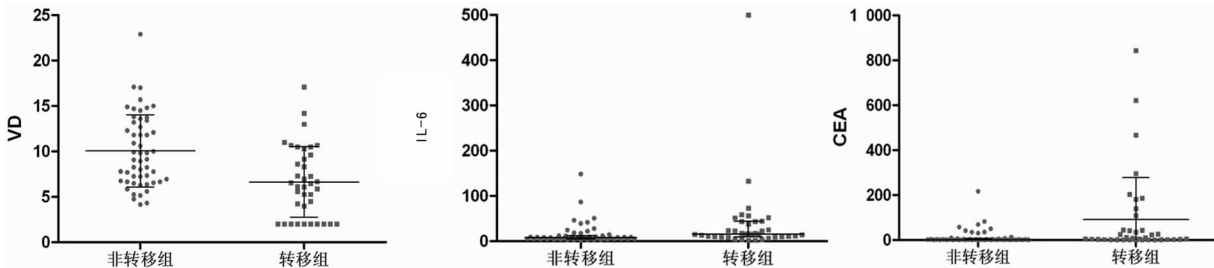


图 2 转移组与非转移组 VD、IL-6、CEA 的表达

表 2 VD、IL-6、CEA 在转移组与非转移组的表达比较

项目	VD	IL6	CEA
转移组	6.63±3.90	16.13(10.15~43.80)	9.49(2.38~117.34)
非转移组	10.05±3.98	8.25(4.66~12.15)	2.31(1.42~5.91)
P	<0.001*	<0.001 Δ	<0.001 Δ

* : t 检验, Δ : Mann-Whitney U 检验。

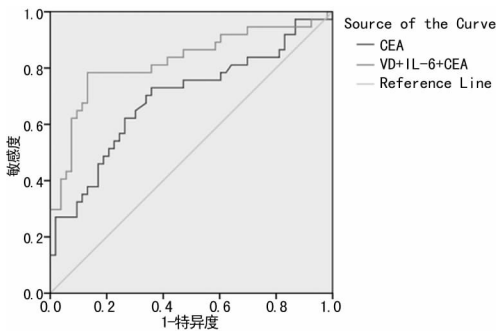


图 3 VD、IL-6 与 CEA ROC 曲线分析

3 讨论

VD 被认为是结直肠癌发病影响因素之一。美国内分泌协会和国家科学院医学研究所(IOM)将 25(OH)D3<20 ng/mL 和小于 10 ng/mL 分别定义为 VD 不足与缺乏。有报道指出循环血 VD 水平存在种族差异,并且在亚洲人中表达偏低^[5]。我国上海地区调查研究推荐 VD 正常范围为 20~30 ng/mL^[6]。流行病学资料显示,与健康人群相比,结直肠癌患者 VD 水平降低^[1]。在本研究中,结直肠癌患者血清 VD 水平显著低于健康对照组,与既往报道相符,支持低水平 VD 是结直肠癌的发病因素。

VD 还可以影响肠内疾病的预后。Charalampopoulos

等^[7]对 140 例结直肠癌病例研究结果表明晚期患者 VD 水平低于其他期患者。且有研究支持 VD 较高的结直肠癌患者有较好的预后^[8]。本研究结果显示,转移结直肠癌患者血清 VD 水平显著低于非转移癌患者,支持 VD 缺乏提示结直肠癌预后不良。VD 补充或可作为结直肠癌一级预防重要的一环,同时作为检测指标,评估结直肠癌转移预后具有一定的临床意义。

已有研究证明 VD 代谢产物在体内可发挥抗增值、促凋亡、抑制肿瘤侵袭与转移等多种生物学作用,并且与炎症关系密切。动物试验发现 VD 缺乏能够明显加速炎症进展^[9],补充 VD 与钙剂则可减轻炎症^[10]。IL-6 是被认为与结直肠癌发生、发展有关的炎性细胞因子。IL-6 可以通过 STAT3、NF- κ B 等信号通路发挥抗凋亡作用,还可以通过影响免疫细胞功能,调控炎性相关的结肠癌进展。IL-6 能促进早期癌变细胞增殖与肿瘤生长^[11]。并且,肠癌进展期与晚期转移患者外周血 IL-6 水平升高^[12],提示 IL-6 与患者的临床分期、病情进展密切相关。本结果示结直肠癌患者 IL-6 水平高于健康人,并且在转移结直肠癌患者中 IL-6 水平更高,支持高水平 IL-6 与结直肠癌转移有关。

CEA 作为广谱的肿瘤标志物被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐用于结直肠癌患者诊疗及随访各环节。既往研究报道肠癌的 CEA 阳性率低于 50%^[13]。术后结直肠癌患者随访中,出现 CEA 增高意味着较为严重的复发转移已经存在。单一指标的检测与评估已难以满足临床的需要,寻找高灵敏度、高特异度的评估方法对于监测结直肠癌复发转移非常重要。本研究对以上检测指标进行了拟合分析,CEA、VD、IL-6 联合检测对转移的评估优于 CEA,提示综合考虑 CEA、VD、IL-6 对结直肠癌转移预后有良好的评估作用,结直肠癌患者血清 VD 与 IL-6 结合 CEA 抗原检测可作为判断结直肠癌预后的新的、有效的生物学指标。

(下转第 73 页)

瘤类药物及多黏菌素、磺胺类药物等。此外,链球菌败血症患者、标本脂血、黄疸及污染时也可出现假阳性。而某些抗真菌药物的使用、局灶性曲霉菌病等亦可导致 G 试验假阴性。GM 试验假阳性常见于某些半合成青霉素,如哌拉西林的使用、食用可能含 GM 的牛奶等高蛋白食物及污染的大米^[7-8]、自身免疫性肝炎、非粒细胞缺乏症及新生儿和儿童。另外,当释放入血的 GM 并不持续存在而被很快清除时可导致假阴性。

本研究结果显示,单独检测 G 试验和 GM 试验的敏感度和特异度并不高,而联合检测则在一定程度上弥补了各自不足,提高了整个试验的敏感度和特异度,降低了假阳性率或假阴性率。本实验中,并联检测对 IFI 敏感度可达 92.5%,串联检测特异度可达 95.5%,其敏感度和特异度均高于 G 试验和 GM 试验的单独检测,差异具有统计学意义($P<0.05$)。串联检测的 PPV 为 92.1%,即当试验结果均为阳性时,提示患者合并 IFI 的可能性非常高,需结合临床尽早进行经验性抗真菌治疗;而联合检测的 NPV 为 92.0%,即当试验结果均为阴性时,提示患者合并 IFI 的可能性并不高,结合临床并连续动态观察 G 试验和 GM 试验,有助于排除 IFI 的诊断,降低漏诊率和误诊率。

综上所述,G 试验和 GM 试验联合检测诊断侵袭性真菌感染,可以提高试验结果的敏感度和特异度,降低假阳性率和假阴性率,为临床及时准确地抗真菌治疗提供有效的数据支撑,提高患者生存率和治愈率。

参考文献

[1] Yoshida M, Rorh RI, Grunfeld C, et al. Soluble (1,3)-B-D glucans

purified from *Candida albicans*; biologic effects and distribution in blood and organs in rabbits[J]. J Lab Clin Med, 1996, 128(1): 103-114.

[2] 中华内科杂志编辑委员会. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(7): 607-610.

[3] 邱海波, 刘大为. 2004 年严重感染和感染性休克治疗指南概要[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(3): 390-393.

[4] Marty FM, Koo S. Role of 1,3- β -Dglucan in the diagnosis of invasive aspergillosis[J]. Med Myol, 2009, 47(1): 233-240.

[5] 何成禄, 何增品, 徐从琼, 等. 血浆(1,3)- β -D 葡聚糖和血清半乳糖甘露聚糖检测对重症患者侵袭性真菌感染的早期诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(1): 54-56.

[6] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(10): 1417-1427.

[7] Niimi K, Shepherd MG, Cannon RD. Distinguishing *Candida* species by beta-N-acetylhexosaminidase activity[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(20): 2089-2097.

[8] Aubry A, Porcher R, Bottero J, et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(2): 389-394.

(收稿日期: 2015-07-18)

(上接第 70 页)

近年来,早期诊断在某些发达国家的开展使结直肠癌病死率下降^[1]。目前我国尚缺乏对结直肠癌病患随访监测的早期、敏感、综合检测指标。在结直肠癌乃至慢性炎症肠病患者诊疗及随访过程中,开展综合多指标的相关检测,对评估结直肠癌复发转移风险,选择适当临床干预,降低结直肠癌病死率具有重要的意义。

参考文献

[1] Brenner H, Kloor M, Pox CP, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2014, 383(14): 1490-1502.

[2] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 212-236.

[3] Washington MK, Powell AE, Sullivan R, et al. Pathology of rodent models of intestinal cancer: progress report and recommendations[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 705-717.

[4] Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, et al. Serum tumor markers[J]. Am Fam Physician, 2003, 68(10): 1075-1082.

[5] Fu YT, Chatur N, Cheong-Lee C, et al. Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(20): 2144-2148.

[6] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 31(3): 321-323.

[7] Charalampopoulos A, Charalabopoulos A, Batistatou A, et al.

Parathormone and 1,25(OH)2D3 but not 25(OH)D3 serum levels, in an inverse correlation, reveal an association with advanced stages of colorectal cancer[J]. Clin Exp Med, 2010, 10(1): 69-72.

[8] Tuohimaa P, Pukkala E, Scelo G, et al. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers; vitamin D as a possible explanation[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(16): 1701-1712.

[9] Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease[J]. J Nutr, 2000, 130(11): 2648-2652.

[10] Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, et al. Calcium and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease[J]. Eur J Immunol, 2005, 35(1): 217-224.

[11] Tian Y, Ye Y, Gao W, Chen H, et al. Aspirin promotes apoptosis in a murine model of colorectal cancer by mechanisms involving downregulation of IL-6-STAT3 signaling pathway[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(1): 13-22.

[12] Gamero AM, Young MR, Mentor-Marcel R, et al. STAT2 contributes to promotion of colorectal and skin carcinogenesis[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 31(3): 495-504.

[13] 谢跃文, 王强, 夏杰, 等. 肿瘤标志物检测在恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 107-109.

(收稿日期: 2015-08-10)