

• 论 著 •

IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 鉴别良恶性胸腔积液的应用价值研究*

赖馨¹, 李小峰¹, 陈丽芳¹, 胡琴¹, 万彦彬¹, 林建华²

(1. 广东省深圳市龙岗区人民医院检验科 518172; 2. 中山大学附属肿瘤医院检验科, 广州 510000)

摘要:目的 探讨白细胞介素(IL)-2、IL-27、血管内皮生长因子(VEGF)、组织因子(TF)及组织因子途径抑制物(TFPI)鉴别良恶性胸腔积液的应用价值。方法 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 67 例良性胸腔积液及 73 例恶性胸腔积液的 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 5 种分子标志物的水平。结果 恶性胸腔积液组的 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 水平均显著高于良性胸腔积液组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 只有 VEGF 是胸腔积液良恶性鉴别的独立影响因素。结论 胸腔积液 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 的检测有助于临床诊治良恶性胸腔积液患者, 其中 VEGF 可做为胸腔积液良恶性鉴别的独立影响因素。

关键词:良恶性胸腔积液; 白细胞介素-22; 白细胞介素-27; 血管内皮生长因子; 组织因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.22.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)22-3111-02

Study on application value of IL-22, IL-27, VEGF, TF and TFPI in identification of benign and malignant pleural effusion*

LAI Xin¹, LI Xiaofeng¹, CHEN Lifang¹, HU Qin¹, WAN Yanbin¹, LIN Jianhua²

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518172, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

Abstract: Objective To explore the application value of IL-22, IL-27, VEGF, TF and TFPI in the identification of benign and malignant pleural effusion. **Methods** The enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was adopted to detected the five molecular markers levels of IL-22, IL-27, VEGF, TF and TFPI levels in 67 cases of benign pleural effusion and 73 cases of malignant pleural effusion. **Results** The levels of IL-22, IL-27, VEGF, TF and TFPI in the malignant pleural effusion group was significantly higher than those in the benign pleural effusion group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The multi-factor Logistic aggression analysis results showed that only VEGF was an independent influencing factor for identifying benign and malignant pleural effusion. **Conclusion** The detection of pleural effusion IL-22, IL-27, VEGF, TF and TFPI is helpful for clinical diagnosis and treatment of the patients with benign and malignant pleural effusion, in which VEGF can be regarded as an independent factor influencing the identification of benign and malignant pleural effusion.

Key words: benign and malignant pleural effusion; IL-22; IL-27; VEGF; TF

胸腔积液按病因不同可分为良性与恶性胸腔积液。通常恶性积液患者占有胸腔积液患者的 25%~30%, 是恶性肿瘤的典型特征。肺癌、乳腺癌和恶性淋巴瘤是导致恶性胸腔积液的前 3 位病因^[1], 恶性胸腔积液患者的平均生存期不到 6 个月。因此, 准确鉴别 2 种不同性质积液, 特别是及早诊断出恶性胸腔积液, 对于确定治疗原则和判断患者的预后具有重要临床价值。本研究旨在检测良恶性胸腔积液中白细胞介素(IL)-22、IL-27、血管内皮生长因子(VEGF)、组织因子(TF)及组织因子途径抑制物(TFPI)水平, 分析其在良恶性胸腔积液鉴别诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中山大学附属肿瘤医院 2015 年住院并经影像学及病理学确诊为恶性胸腔积液患者 73 例; 其中男 41 例, 女 32 例; 平均年龄(56.1±11.6)岁。选取同期广东省深圳市龙岗区人民医院住院良性胸腔积液患者 67 例; 男 49 例, 女 18 例; 平均年龄(55.6±13.1)岁。2 组患者的性别、年龄、病史等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 所用酶标仪为安图 PHOMO 全自动酶标

仪(精度变异系数≤2%)。IL-22、IL-27、VEGF、TF 和 TFPI 检测试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供(在有效期内使用, 试剂相关性 0.999 2、批间差 8.8%、批内差 6.9%), 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)法, 操作按试剂盒说明书进行。

1.3 方法 常规胸穿抽取胸腔积液 10 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 -80 °C 保存待测。按标准作业程序(SOP)标准操作程序, 采用 ELISA 法, 于 PHOMO 全自动酶标仪检测 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析, 计算各因素的 OR 值和 95% CI。

2 结果

2.1 5 种分子标志物的检测结果 2 组患者胸腔积液中 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 水平的检测结果, 见表 1。在恶性胸腔积液中, IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 的水平均显著高于良性胸腔积液组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

* 基金项目: 广东省深圳市龙岗区科技发展资金医疗卫生(扶持类)项目(YLWS20150513173417559)。

作者简介: 赖馨, 女, 主管技师, 主要从事临床基础检验方面的研究。

表 1 良恶性胸腔积液 5 种分子标志物测定值的比较(±s)

项目	良性胸腔积液组 (n=67)	恶性胸腔积液组 (n=73)	t	P
IL-22(ng/L)	36.03±20.03	52.25±42.10	2.947	<0.05
IL-27(ng/L)	90.51±48.15	122.86±92.52	2.625	<0.05
VEGF(pg/mL)	1 306.90±630.67	2 031.47±1 438.19	3.914	<0.05
TF(pg/mL)	173.18±90.21	268.42±198.66	3.701	<0.05
TFPI(μg/L)	152.66±75.44	207.37±141.46	2.887	<0.05

2.2 5 种分子标志物多因素 Logistic 回归分析 采用 Logistic 多因素回归分析,结果显示 VEGF 是胸腔积液良恶性鉴别的独立影响因素。见表 2。

表 2 5 种分子标志物多因素 Logistic 回归分析

因素类型	β	SE	Wald	Sig	OR	95%CI	
						低值	高值
IL-22	0.005	0.021	0.051	0.822	1.005	0.964	1.047
IL-27	0.012	0.009	1.870	0.171	1.012	0.995	1.031
VEGF	-0.002	0.001	6.096	0.014	0.998	0.997	1.000
TF	-0.004	0.004	1.051	0.305	0.996	0.988	1.004
TFPI	0.005	0.005	1.085	0.298	1.005	0.996	1.014

3 讨 论

良恶性胸腔积液的有效鉴别诊断一直是临床和实验室探讨的问题。目前,国内外常用检测手段为常规细胞病理学检查,其优点是能维持细胞的原有形态和生理状态,操作简便,可快速得到结果;而缺点是准确性和敏感性不高^[2],对恶性胸腔积液的诊断敏感性只有 50%~78%。因此,国内外学者提出鉴别诊断良恶性胸腔积液的分子标志物 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 等,临床应用取得了一定效果。

IL-22 属于 IL-10 家族^[3-4]。IL-10 R1b 和 IL-22R1a 的异源复合体可激活信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路。STAT3 信号参与肿瘤发生与细胞凋亡。有报道称 IL-22 能调节炎症疾病的发病过程,参与协助宿主抵抗微生物感染,如在结核患者体内,自然杀伤细胞分泌 IL-22,使吞噬溶酶体的融合作用加强,减少胞内结核杆菌的增殖,从而提高对结核杆菌的免疫应答^[5-6]。

IL-27 是一种异源二聚体细胞因子,属于 IL-12 家族,每个都由 1 条 α 链和 β 链组成,通过 T 细胞或自然杀伤细胞上高表达的受体传递信号。IL-27 由激活的抗原呈递细胞所分泌,具有促炎性和抗炎性作用。

VEGF 是血管内的特异性肝素结合因子,能促进新生血管的生成,是肿瘤发生的必要条件。VEGF 是高度保守的同源二聚体糖蛋白,由于 mRNA 剪切方式的不同,VEGF 至少有 5 种蛋白形式,其中有 3 种是分泌性的可溶性蛋白,能直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞的增值,增加血管的通透性。研究表明,肿瘤浸润或转移至胸腹膜后,血管内皮生长因子 VEGF 水平的升高、肿瘤新生血管的生成以及血管通透性的增加是浆膜腔内积液的重要形成机制^[7-8]。

TF 是一种 47×10³ 的跨膜单链糖蛋白,是凝血因子 VII(FVII)和活化凝血因子 VII(FVIIa)的受体,与 FVII 或 FVIIa 结合形成 TF-FVIIa 复合物,启动血液凝固级联反应。最近研究发现,TF 在肿瘤浸润和转移、血管生成上具有重要作用^[9-10]。

TFPI 是一类蛋白酶抑制剂,其靶蛋白为 FVIIa 和凝血因子

Xa(FXa)。TFPI 通过分别与 FVIIa 和 FXa 结合而实现。TFPI 直接抑制 FXa,而对 FVIIa 的抑制则需要 FXa 同时存在。TFPI 通过对 TF 诱导凝血的抑制作用,在肿瘤浸润和转移、血管生成上同样具有重要作用^[11]。

为了提高良恶性胸腔积液鉴别诊断的准确度,笔者检测分析了 2 种积液 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 5 种分子标志物的水平。相对于良性胸腔积液,恶性胸腔积液 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 的水平均显著升高,其差异有统计学意义(P<0.05)。进一步分析以上分子标志物在胸腔积液良恶性鉴别诊断中的独立影响因素,仅 VEGF 是胸腔积液良恶性鉴别的独立影响因素。虽然可能与研究标本量及标本间的交互效应有关,但也提示胸腔积液 IL-22、IL-27、VEGF、TF 及 TFPI 的检测有助于临床诊治良恶性胸腔积液患者,且 VEGF 可作为胸腔积液良恶性鉴别的独立影响因素。

参考文献

- [1] 鞠焯,刘爱连,汪禾青,等.能谱曲线鉴别诊断良恶性浆膜腔积液[J].中国医学影像技术,2012,28(12):2239-2242.
- [2] Kuralay F, Tokgoz Z, Comlekci A. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin[J]. Clin Chim Acta, 2000, 300(1/2):43-55.
- [3] 孙奇. IL-22——炎症性疾病关键因子[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(9):821-825.
- [4] Pociask DA, Scheller EV, Mandalapu S, et al. IL-22 is essential for lung epithelial repair following influenza infection[J]. Am J Pathol, 2013, 182(4):1286-1296.
- [5] Dhiman R, Indramohan M, Barnes PF, et al. IL-22 produced by human NK cells inhibits growth of Mycobacterium tuberculosis by enhancing phagolysosomal fusion[J]. J Immunol, 2009, 183(10):6639-6645.
- [6] Yao S, Huang D, Chen CY, et al. Differentiation, distribution and gammadelta T cell-driven regulation of IL-22-producing T cells in tuberculosis[J]. PLoS Pathog, 2010, 6(2):e1000789.
- [7] Hirayama N, Tabata C, Tabata R, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma[J]. Respir Med, 2011, 105(1):137-142.
- [8] Fiorelli A, Vicidomini G, Domenico M, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(3):420-424.
- [9] 吴晓燕,任江华,曹茂银.维生素 E 对组织因子及其抑制物在冠心病中的干预作用[J].临床心血管病杂志,2004, 20(10):616-618.
- [10] 易正山,孙竟,孟凡义,等.血友病甲患者血浆中修饰型组织因子途径抑制物的研究[J].血栓与止血学,2002, 8(4):160-161.
- [11] 徐兆军,别华容,田敏,等.组织因子及组织因子途径抑制物在急性脑血管意外并发神经源性肺水肿中的变化研究[J].中国医药导报,2011, 8(32):39-40.