

胃癌患者血清PG、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 的检测价值

安钰¹,李扬²,王海¹,苏成东¹,高瑞萍¹,于晓兵¹

(宁夏回族自治区人民医院消化内科¹,内镜中心²,宁夏银川 750021)

摘要:目的 分析胃癌患者血清胃蛋白酶原(PG,PG I、PG II)、胃泌素-17(G-17)、白介素(IL)-6、IL-23、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的变化及联合检测价值。方法 选择2022年1月-2023年2月于我院就诊的胃癌患者122例为观察组,100例体检健康受试者为对照组,进行平行对照研究。PG I、PG II、G-17采用双抗体夹心免疫检测法,IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。比较两组血清PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平,观察组TNM肿瘤分期I~II期与III~IV期各血清指标的差异。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析各血清指标联合检测对胃癌进展(III~IV期)的预测价值。结果 观察组血清PG I低于对照组,血清PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平均高于对照组($P<0.05$);胃癌患者TNM I~II期血清PG I高于TNM III~IV期,血清PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平均低于TNM III~IV期($P<0.05$)。单项血清检查中PG I预测胃癌进展AUC较高,为0.976,但各血清指标联合检测预测胃癌进展(III~IV期)的AUC更高,为0.984,特异度98.90%,灵敏度92.60%。结论 胃癌患者PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平呈高表达,PG I水平呈低表达,不同TNM分期差异显著,可预测胃癌进展,以联合检测效用最高。

关键词:胃癌;PG I;PG II;G-17;IL;TNF- α

中图分类号:R735.2;R446.11

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.16.013

文章编号:1006-1959(2024)16-0064-04

Detection Value of Serum PG, G-17, IL-6, IL-23, IL-17 and TNF- α in Patients with Gastric Cancer

AN Yu¹, LI Yang², WANG Hai¹, SU Cheng-dong¹, GAO Rui-ping¹, YU Xiao-bing¹

(Department of Digestive Diseases¹, Department of Endoscopy Center², People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750021, Ningxia, China)

Abstract: Objective To analyze the changes and combined detection value of serum pepsinogen (PG, PG I, PG II), gastrin-17 (G-17), interleukin (IL)-6, IL-23, IL-17 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with gastric cancer. Methods A total of 122 patients with gastric cancer who were treated in our hospital from January 2022 to February 2023 were selected as the observation group, and 100 healthy subjects were selected as the control group for parallel control study. PGI, PGII and G-17 were detected by double antibody sandwich immunoassay, and IL-6, IL-23, IL-17 and TNF- α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of serum PG I, PG II, G-17, IL-6, IL-23, IL-17 and TNF- α were compared between the two groups, and the differences of serum indexes between TNM stage I - II and stage III - IV in the observation group were compared. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the predictive value of combined detection of serum indicators for gastric cancer progression (stage III - IV). Results The serum PGI in the observation group was lower than that in the control group, and the levels of serum PG II, G-17, IL-6, IL-23, IL-17 and TNF- α were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum PGI in patients with gastric cancer at TNM stage I - II were higher than those at TNM stage III - IV, and the levels of serum PG II, G-17, IL-6, IL-23, IL-17 and TNF- α were lower than those at TNM stage III - IV ($P<0.05$). In the single serum examination, the AUC of PGI in predicting the progression of gastric cancer was higher, which was 0.976, but the AUC of the combined detection of serum indexes in predicting the progression of gastric cancer (stage III - IV) was higher, which was 0.984, the specificity was 98.90%, and the sensitivity was 92.60%. Conclusion The levels of PG II, G-17, IL-6, IL-23, IL-17 and TNF- α in patients with gastric cancer are highly expressed, and the level of PGI is low. There are significant differences in different TNM stages, which can predict the progression of gastric cancer, and the combined detection has the highest effect.

Key words: Gastric cancer; PG I; PG II; G-17; IL; TNF- α

胃癌为常见恶性肿瘤,发病率及死亡率均较高^[1],其患病机制至今尚不明确。在胃癌的三级预防中,通过筛查手段,尽早诊治具有重要意义。胃癌的诊断包括腹腔镜、内镜、影像学、病理及血清学检测。鉴于胃

癌发展较为隐匿,尽早寻找无创,且特异性较高的血清学指标尤为重要。研究显示^[2],炎症反应参与恶性肿瘤的发生发展。白介素(IL)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)为临床常用于观察炎性反应的血清学指标,在实体瘤组织及血清中表达异常^[3]。血清胃蛋白酶原(PG)是胃蛋白酶的无活性前体,PG I、PG II由胃体、胃底黏液细胞分泌,胃泌素-17(G-17)由胃窦G细胞分泌,可反映全胃功能^[4,5]。因此,本研究观察了胃癌

作者简介:安钰(1981.8-),女,宁夏银川人,硕士,主治医师,主要从事功能性胃肠病诊疗研究

患者与健康受试者 PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平的差异,以期寻找便捷、创伤小、诊断特异性高的血清指标,并探讨上述指标联合检测对胃癌进展的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取宁夏回族自治区人民医院 2022 年 1 月-2023 年 2 月就诊的胃癌患者 122 例为观察组,男 68 例,女 54 例;年龄 35~69 岁,平均年龄(54.55 \pm 9.26)岁;TNM 肿瘤分期: I 期 33 例, II 期 35 例, III 期 34 例, IV 期 20 例。平行对照组为同期我院 100 例体检健康受试者,男 55 例,女 45 例;年龄 34~68 岁,平均年龄(54.43 \pm 9.40)岁。纳入标准:年龄 >18 岁;经内窥镜及病理组织学检查,胃癌诊断符合临床标准^[1]。排除标准:合并其他肿瘤;入组前有抗肿瘤治疗史,无放化疗、生物免疫治疗;有胃部外科手术及内镜下手术病史;合并其他急慢性炎症者;重要脏器功能损害严重者;认知障碍严重;依从性差。研究对象均对本研究知情并签署同意书,本研究通过我院伦理委员会批准。

1.2 方法 入组后次日采集空腹血液样本,3000 r/min 离心 15 min,-20 $^{\circ}$ C 保存。血清 PG I、PG II、G-17 采用双抗体夹心免疫检测法(上海科艾博生物有限公司),严格按照试剂盒说明书操作。IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测(上海科艾博生物有限公司)。比较观察组与对照组

血清 PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平,以及观察组 TNM 肿瘤分期 I~II 期与 III~IV 期上述血清指标的差异。

1.3 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 26.0。两组计量资料经 Shaprio-Wilk 检验,如符合以 ($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 LSD- t 检验,非正态分布者以 [M($P_{25}\sim P_{75}$)]表示,采用秩和检验或 Mann-Whitney U 检验,计数资料以[n(%)]统计,进行 χ^2 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 联合检测对胃癌进展(III~IV 期)的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 两组血清指标比较 观察组血清 PG I 低于对照组,血清 PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 胃癌患者 TNM I~II 期与 III~IV 期血清指标比较 胃癌患者 TNM I~II 期血清 PG I 高于 TNM III~IV 期,血清 PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平均低于 TNM III~IV 期,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 联合检测预测胃癌进展(III~IV 期)的 ROC 血清 PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 联合检测预测胃癌进展(III~IV 期)的 AUC 最高,见表 3,ROC 曲线见图 1。

表 1 两组血清 PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PG I (mg/L)	PG II (mg/L)	G-17 (pmol/L)	IL-6 (ng/L)	IL-23 (ng/L)	IL-17 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
观察组	122	56.57 \pm 13.23	22.96 \pm 3.95	21.24 \pm 5.19	289.73 \pm 110.82	461.62 \pm 84.55	81.09 \pm 16.45	146.25 \pm 27.29
对照组	100	135.42 \pm 25.13	13.54 \pm 2.57	5.04 \pm 1.52	50.33 \pm 10.43	89.42 \pm 10.54	32.17 \pm 3.65	53.26 \pm 18.21
<i>t</i>		-29.964	20.534	30.171	21.084	43.728	30.129	29.165
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 胃癌患者 TNM I~II 期与 III~IV 期血清指标差异($\bar{x}\pm s$)

分期	<i>n</i>	PG I (mg/L)	PG II (mg/L)	G-17 (pmol/L)	IL-6 (ng/L)	IL-23 (ng/L)	IL-17 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
I~II 期	68	66.31 \pm 7.86	21.11 \pm 2.76	18.03 \pm 2.52	212.94 \pm 69.61	417.35 \pm 63.54	73.02 \pm 13.04	137.45 \pm 24.43
III~IV 期	54	44.30 \pm 6.83	25.28 \pm 4.03	25.27 \pm 4.87	386.42 \pm 69.43	517.38 \pm 74.38	98.04 \pm 6.87	157.33 \pm 26.86
<i>t</i>		16.526	-6.761	-10.621	-15.692	-8.006	-26.694	-4.273
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 各指标检测胃癌 III~IV 期

指标	特异度(%)	灵敏度(%)	约登指数	95%CI	AUC	<i>P</i>	最佳截断值
PG I	90.70	97.10	0.878	0.951~1.000	0.976	0.000	51.915 mg/L
PG II	95.60	57.40	0.530	0.700~0.869	0.784	0.000	25.665 mg/L
G-17	92.60	79.60	0.722	0.822~0.950	0.886	0.000	21.445 pmol/L

表 3(续)

指标	特异度(%)	灵敏度(%)	约登指数	95%CI	AUC	P	最佳截断值
IL-6	92.60	89.70	0.823	0.942~1.000	0.954	0.000	314.85 ng/L
IL-23	73.50	85.20	0.587	0.780~0.918	0.849	0.000	449.13 ng/L
IL-17	98.10	83.80	0.819	1.000~1.000	0.910	0.000	85.33 ng/L
TNF- α	92.60	44.40	0.370	0.608~0.795	0.702	0.000	169.28 ng/L
PG I +PG II +G-17+IL-6+IL-23+IL-17+TNF- α	98.90	92.60	0.915	1.000~1.000	0.984	0.000	/

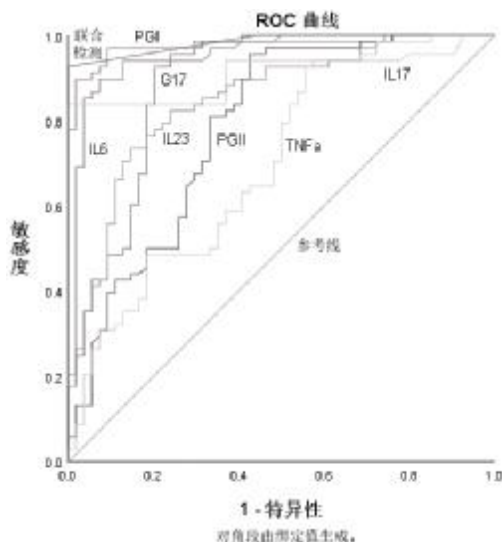


图 1 预测胃癌进展 ROC 曲线图

3 讨论

胃癌常由胃溃疡、胃息肉、慢性萎缩性胃炎等癌前疾病发展而来。主要病理过程为正常胃黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生(GIM)-不典型增生-胃癌。胃癌的发生发展与多种因素有关,如胃癌患者饮食、年龄、家族遗传病史等,目前研究认为胃癌病程与幽门螺杆菌相关^[9],但单一检测在疾病鉴别诊断方面存在局限性。

PG 由胃黏膜分泌的消化酶前体,经胃酸转化为胃蛋白酶。主要包括 PG I 与 PG II,PG I 浓度较高,由胃底黏膜腺体细胞分泌;PG II 分布广泛,由胃喷门腺、胃窦的幽门腺、近十二指肠 Brunner 腺的黏膜细胞分泌。当胃黏膜腺体出现萎缩后,血清 PG I 水平明显降低;当发生慢性胃炎时,胃黏膜上皮发生转变,出现胃黏膜肠上皮化生时,PG II 水平明显增高。PG 随着胃黏膜病理变化产生变化,在血液中较为稳定。研究显示,PG I、PG II 与幽门螺杆菌感染阳性均呈正相关($P<0.01$)^[7],且与胃癌患者 TNM 分期相关^[8]。G-17 由胃窦部胃泌素分泌细胞分泌。胃肠激素中 G-17 生物活性最强,可促进肠道嗜络细胞释放组胺,进而激发胃壁细胞分泌胃酸,加速胃黏膜生长分化。越来越多研究显示^[9-11],PG I、PG II 与

G-17 参与胃癌发生发展,是胃癌诊断的重要血清标志物。史跃燕等^[9]研究显示,胃癌患者的 PG I 水平明显低于慢性非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎患者,G-17 水平高于慢性非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎患者,胃癌患者 PG II 水平高于萎缩性胃炎、慢性非萎缩性胃炎患者。詹长欣等^[10]研究显示,G-17、PG 预测胃癌发生的 AUC>0.8。然而上述研究均未能明确 PG I、PG II、G-17 对 TNM 不同分期的评估价值。本研究结果显示,观察组血清 PG I 低于健康对照组,血清 PG II、G-17 水平均高于对照组,且胃癌患者 TNM I~II 期血清 PG I 高于 TNM III~IV 期,血清 PG II、G-17 低于 TNM III~IV 期($P<0.05$)。可知胃癌患者相对健康对照者,血清 PG I 水平降低,PG II、G-17 水平表达增高,且不同 TNM 分期存在差异。PG I、PG II、G-17 可能与胃癌患者 TNM 分期存在相关性,可用于检测胃癌进展。分析原因,胃上皮黏膜细胞发生病变后,萎缩程度进一步增加,胃黏膜损伤加重,影响了胃腺体细胞的正常分泌功能,抑制了 PG I 的分泌,从而使血清 PG I 水平降低。胃癌 TNM 分期越高,PG I 水平越低,可能是癌细胞影响了 B 淋巴细胞的功能,且随着胃黏膜的不断损伤,胃黏膜正常细胞减少,黏膜分泌功能降低,使 PG I 分泌量降低。而 PG II 分布广泛,包括胃喷门腺、胃窦的幽门腺、近十二指肠 Brunner 腺等,腺细胞成熟,增加了 PG II 的分泌。胃肠激素中 G-17 生物活性最强,激发胃壁细胞分泌胃酸,随着胃黏膜生长分化,G-17 分泌增高。胃癌 TNM 分期越高,PG II 及 G-17 增高,可能由于 PG I 的分泌减少,反馈性诱导 PG II 及 G-17 的合成。

IL-6 由活化的单核细胞、巨噬细胞产生,可通过促进肿瘤血管生成、调控癌细胞相关基因、调节局部炎症环境,参与胃癌的进程。IL-23 为 IL 家族新成员,与多种恶性肿瘤存在相关性,可促进炎症反应及血管生成。IL-17 由激活的 T 细胞杂交瘤内克隆而出的 cDNA 序列,主要是 Th17 细胞、自然杀伤细胞等分泌,为较强的炎性因子。TNF- α 是由内皮细

胞和巨噬细胞产生的细胞因子,既能杀伤肿瘤细胞,又随着 TNF- α 水平的过高,而参与肿瘤的发生、生长及转移,对正常细胞无明显毒性。本研究结果显示,观察组血清 IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平均高于对照组,胃癌患者 TNM I ~ II 期 IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平均低于 TNM III ~ IV 期 ($P < 0.05$)。说明胃癌患者 IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 炎性因子水平较高,随着胃癌 TNM 分期越高,炎性因子水平越高。分析原因,多项研究证实胃癌病程与幽门螺杆菌相关,而 Hp 感染可引起慢性活动性胃炎,细菌侵入胃内,随着炎症的进展,发生肠生化、萎缩收缩。随着胃癌 TNM 分期增高,IL-17 可通过结合 IL-17R,使 TNF、IL-6 分泌,刺激炎症反应,进而刺激胃癌细胞,并通过促血管内皮细胞生长因子的增加,使血管通透性增加,促进血管形成,进而为肿瘤生长及侵袭提供环境,促进胃癌细胞的发展^[12,13]。另外,胃癌患者胃部黏膜屏障损伤,使黏膜的上皮细胞大量增殖,IL-23 可能通过刺激 Th17 细胞分泌 IL-17 调控肿瘤免疫,促进胃癌发展^[14,15]。研究显示^[16,17],胃癌患者中的 IL-6、IL-23、IL-17 水平呈增高趋势,且不同病理特征外周细胞因子表达差异较大。胃癌 TNM 分期越高 TNF- α 含量越高,可能与 TNF- α 诱导蛋白有关,而 TNF- α 诱导蛋白(Tip α)是新发现的幽门螺杆菌分泌的致癌因子,Tip α 可与胃癌细胞表面核仁素进行特异性结合,之后进入细胞激活 NF- κ B 诱导 TNF- α 和趋化因子基因表达,与胃癌存在相关性^[18-20]。本研究中,虽然单项血清检查中 PG I 预测胃癌进展 AUC 较高,但各血清指标(PG I、PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α)联合检测预测胃癌进展(III ~ IV 期)的 AUC 更高,为 0.984,特异度 98.90%,灵敏度 92.60%。说明联合检测更利于胃癌患者病情进展的判断,特异性更高。

综上所述,胃癌患者 PG II、G-17、IL-6、IL-23、IL-17、TNF- α 水平呈现高表达,PG I 水平降低,相对单一检测,联合检测效能更高。本次研究样本量有限,可能出现偏倚性影响,且暂未进行各指标间的相关性分析,将在后续研究中进一步深入探讨。

参考文献:

[1]忻笑容,吴云林,陈平,等.胃癌 608 例临床及病理特征分析[J].诊断学理论与实践,2019,18(4):470-472.
[2]熊建平,田艳涛.胃癌炎症相关预后评价体系的构建、优化与创新[J].中国医学前沿杂志(电子版),2022,14(12):11-14.
[3]Karimi P,Islami F,Anandasabapathy S,et al.Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23(5):700-713.

[4]Han XL,Yi CL,Ma JD,et al.Clinical Value of Pepsinogen in the Screening, Prevention, and Diagnosis of Gastric Cancer[J].Lab Med,2022,53(1):71-77.
[5]Zagari RM,Rabitti S,Greenwood DC,et al.Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis[J].Aliment Pharmacol Ther,2017,46(7):657-667.
[6]吴开春.胃癌发生与幽门螺杆菌相关胃炎及癌前病变[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(2):1-4.
[7]余建洪,彭庆远,殷明刚.自贡地区表观健康成人血清 PG I、PG II 和 PGR 参考区间的建立[J].检验医学,2022,37(1):23-27.
[8]元晓春,陈美玲,王亚楠,等.血清 PG I、PG II 水平结合 EUS 术前诊断胃癌分期的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(9):1533-1536.
[9]史跃燕,林兰,顾益凤,等.血清 CEA、CA19-9、CA72-4、G-17、PG I、PG II 在胃癌中的表达及意义[J].检验医学与临床,2022,19(17):2305-2308,2313.
[10]詹长欣,詹雪梅,俞桦.血清 G-17、PG I、PG II 联合 HP 阳性检测用于胃癌筛查的价值[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(6):772-774,779.
[11]胡维林,邓元河,尹小兵,等.血清 PG I、PG II 及胃泌素 17 水平的变化与老年胃癌患病的关系分析[J].中国实验诊断学,2021,25(11):1649-1652.
[12]侯晶晶.胃癌患者外周血 Th17 细胞相关因子检测及其临床意义[J].现代诊断与治疗,2020,31(6):960-961.
[13]易静,龚锦文,赵静,等.miR-71 通过 IL-23/Th17 信号通路对人胃早癌肿瘤浸润免疫细胞的影响[J].实用医学杂志,2020,36(2):200-205.
[14]徐宪辉.IL-23 在胃癌侵袭转移中的作用及机制研究[D].重庆:陆军军医大学,2018.
[15]嵯姬,黄晋.胃癌患者外周血白细胞介素的检测价值[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(3):327-330.
[16]蔡美霞.胃癌患者外周血白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-23(IL-23)和白细胞介素-17(IL-17)因子的检测价值[J].首都食品与医药,2022,29(14):32-34.
[17]牟晓映,高美华,韩春华.胃癌患者外周血 Th17 细胞、血清 IL-17、IL-6 水平检测及临床意义[J].海南医学,2020,31(24):3155-3158.
[18]李杰,陈国栋,曾莎莎,等.幽门螺杆菌 Tip α 蛋白的表达、纯化及对胃癌细胞增殖和迁移的影响[J].中国病原生物学杂志,2019,14(9):1024-1028.
[19]唐军梅,张启芳,何思明,等.幽门螺杆菌 Tip α 对胃癌细胞顺铂敏感性的影响[J].重庆医学,2022,51(1):29-33,40.
[20]曾莎莎,肖玲巧,唐瑶,等.幽门螺杆菌 Tip α 通过 Wnt/ β -catenin 通路诱导胃癌细胞 EMT[J].中南医学科学杂志,2020,48(6):618-623.

收稿日期:2023-08-19;修回日期:2023-08-30

编辑/肖婷婷