

非小细胞肺癌患者血清细胞因子的检测及其临床意义*

祁松楠¹, 忻寅强², 王琳¹, 赵瑞柯¹, 黄宝丽¹, 彭群新¹, 史进方¹, 顾国浩¹, 马青², 蒋敏^{1△}

(1. 苏州大学附属第一医院检验科/江苏省临床免疫学研究所, 江苏苏州 215000; 2. 中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所纳米生物医学研究部, 江苏苏州 215000)

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清细胞因子白细胞介素(IL)-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的量值变化在 NSCLC 发生发展过程中的作用。**方法** 采用蛋白芯片法检测 50 例 NSCLC 患者及 50 例健康者血清 IL-6、IL-8、MCP-1、GM-CSF 的浓度。**结果** 与健康对照组比较, NSCLC 患者血清 IL-6、IL-8、GM-CSF 浓度明显升高($P < 0.01$), MCP-1 浓度升高($P < 0.05$), 差异有统计学意义; 与 I + II 期患者相比, III + IV 期患者血清 IL-6 浓度明显升高($P < 0.01$), 血清 MCP-1 浓度降低($P < 0.05$), 血清 GM-CSF 浓度明显降低($P < 0.01$), 差异有统计学意义, 血清 IL-8 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$); 与无淋巴结转移的患者相比, 有淋巴结转移的患者血清 IL-6 浓度升高($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 血清 IL-8、MCP-1、GM-CSF 浓度的差异无统计学意义($P > 0.05$); 与肺鳞癌患者相比, 肺腺癌患者血清 IL-8 浓度升高($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 血清 IL-6、MCP-1、GM-CSF 浓度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血清 IL-6、IL-8、MCP-1、GM-CSF 的改变与 NSCLC 的发生、发展密切相关, 其血清学检测有助于了解 NSCLC 患者的免疫功能状态, 对 NSCLC 分期、分型具参考价值。

【关键词】 非小细胞肺癌; 白细胞介素 6; 白细胞介素 8; 单核细胞趋化蛋白 1; 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子; 蛋白芯片法

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2339-03

Detection and clinical significance of serum cytokines in patients with non-small cell lung cancer* QI Song-nan¹, XIN Yin-qiang², WANG Lin¹, ZHAO Rui-ke¹, HUANG Bao-li¹, PENG Qun-xin¹, SHI Jin-fang¹, GU Guo-hao¹, MA Qing², JIANG Min^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory/Jiangsu Provincial Research Institute of Clinical Immunology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 2. Research Department of Nano Biomedicine, Suzhou Nanotechnology and Nanometer Bionic Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role of changes of serum interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8), monocyte chemotactic protein(MCP-1) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) levels in the patients with non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** The levels of serum IL-6, IL-8, MCP-1 and GM-CSF in cases of 50 NSCLC and 50 healthy controls were measured by adopting the protein microarray. **Results** Compared with the healthy control group, serum IL-6, IL-8 and GM-CSF levels were increased evidently($P < 0.01$), while serum MCP-1 level was increased ($P < 0.05$) in the patients with NSCLC, the differences were statistically significant($P < 0.05$); compared with the patients with the stage I + II NSCLC, serum IL-6 level in the stage III + IV was increased evidently($P < 0.01$), while serum MCP-1 levels was decreased ($P < 0.05$), serum GM-CSF level in the patients with the stage III + IV NSCLC was decreased evidently, the differences were statistically significant($P < 0.01$), there was no statistically significant difference in serum IL-8 level($P > 0.05$). The serum IL-6 level of the NSCLC patients with lymph node metastasis was significantly higher than that without lymph node metastasis ($P < 0.05$), and there were no statistically significant differences in serum IL-8, MCP-1 and GM-CSF levels($P > 0.05$). The serum IL-8 level of lung adenocarcinoma patients was significantly higher than that of lung squamous cancer patients($P < 0.05$), and there were no statistically significant difference in serum IL-6, MCP-1 and GM-CSF levels($P > 0.05$). **Conclusion** The changes of serum IL-6, IL-8, MCP-1 and GM-CSF levels may be closely related to the occurrence and progression of NSCLC, their serological tests conduces to understand the immune function status of NSCLC patients and has the reference value in the staging and typing of NSCLC.

【Key words】 NSCLC; IL-6; IL-8; MCP-1; GM-CSF; protein microarray

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康。世界卫生组织 2012 年全球肿瘤统计数据显示, 肺癌的

发病率和病死率分别为 13.0% 和 19.4%, 居所有肿瘤之首, 已成为全球性的健康威胁^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中

* 基金项目: 江苏省苏州市科技计划项目(SYS201329)。

作者简介: 祁松楠, 女, 初级检验师, 硕士, 主要从事肺癌早期诊疗方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: jiangmin_111@163.com。

最常见的一类,其发生发展与机体的免疫功能状态密切相关。机体存在复杂的调节免疫功能的细胞因子工作网络,各种细胞因子互相协调共同维持机体免疫功能稳态,而细胞因子与肿瘤的关系一直是肿瘤免疫学研究的热点之一。多种细胞因子联合定量检测是判断机体免疫功能的有效方法,具有重要的研究价值。本研究采用高灵敏度、高通量的蛋白芯片法检测 NSCLC 患者和健康者血清中的细胞因子浓度,并结合 NSCLC 患者的临床资料探讨其在肺癌发生发展过程中的作用和意义,为 NSCLC 患者免疫功能评价和免疫治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4~9 月苏州大学附属第一医院收治的初诊 NSCLC 患者 50 例,其中男 26 例,女 24 例,平均年龄(67.4±9.6)岁。所有病例均经组织病理学检查确诊,其中鳞癌 22 例,腺癌 28 例。根据国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期标准:Ⅰ期 13 例,Ⅱ期 11 例,Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 14 例。收集同期本院预防保健科健康体检者 50 例,其中男 26 例,女 24 例,平均年龄(65.5±6.3)岁。NSCLC 组和健康对照组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。患者与健康对照者均知情同意。

1.2 仪器与试剂 EZ-Plex Human Cytokine 4-plex 细胞因子检测芯片(苏州德聚生物材料有限公司)、GE Image Quant LAS 4000 mini 化学成像分析仪(美国 General Electric Company)、TS-1 脱色摇床(杰瑞尔电器有限公司)、QL-901X 型漩涡混合器(海门其林贝尔仪器制造有限公司)、LX-100 手掌型离心机(海门其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集肺癌患者及健康对照组清晨空腹静脉血 3 mL,室温下静置 1 h 后以 3 000 r/min 离心 10 min,将血清分装后置于-80℃冰箱保存备用。

1.3.2 细胞因子检测 血清细胞因子定量检测采用蛋白芯片夹心法。首先制备标准品并根据需要进行稀释,同时使用样品稀释液以 1:10 稀释血清样本。取出蛋白芯片并于室温下平衡 20 min,从加样孔往每个反应器内加入洗液 200 μL 润洗,静置 3 min;使用移液枪将洗液吸尽后加入 200 μL 配置好的血清样品液或标准品,室温、150 r/min 孵育 2 h,洗涤芯片后加入检测抗体混合液 200 μL,室温、150 r/min 孵育 1 h;洗涤芯片,加入 HRP 标记链霉亲和素溶液 200 μL,室温、150 r/min 孵育 0.5 h;洗涤芯片后向芯片表面滴加等比混好的发光底物液 30 μL,将发光架移入化学发光成像仪中成像,所得图像使用 GenePix pro6.0 软件进行分析。以标准品信号值为横坐标,标准品浓度为纵坐标绘制标准曲线,根据样品信号值在标准曲线上求出样品浓度(pg/mL)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料不服从正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 形式表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 和健康对照组血清各细胞因子浓度 与健康对照组比较,NSCLC 患者血清 IL-6、IL-8、GM-CSF 浓度明显升高($P<0.01$),MCP-1 浓度升高($P<0.05$),差异有统计学意义。见表 1。

表 1 NSCLC 组和健康对照组血清各细胞因子浓度[M(Q₁, Q₃), pg/mL]

| 参数 | NSCLC 组 | 健康对照组 | Z | P |
|--------|-----------------------|-----------------------|--------|-------|
| IL-6 | 2.60(1.82,4.00) | 1.36(1.13,1.73) | -6.077 | <0.01 |
| IL-8 | 39.42(16.25,188.71) | 12.44(9.31,61.73) | -3.072 | <0.01 |
| MCP-1 | 292.96(228.86,419.26) | 226.89(184.51,338.50) | -1.449 | <0.05 |
| GM-CSF | 17.27(5.00,74.16) | 5.22(3.93,8.74) | -3.547 | <0.01 |

表 2 NSCLC 患者不同病理状态下血清各细胞因子浓度[M(Q₁, Q₃), pg/mL]

| 临床病理参数 | IL-6 | IL-8 | MCP-1 | GM-CSF |
|--------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| 临床分期 | | | | |
| Ⅰ+Ⅱ | 2.04(1.80,2.33) | 26.52(15.35,184.00) | 359.51(274.46,496.30) | 67.34(11.71,138.64) |
| Ⅲ+Ⅳ | 3.57(2.61,4.83) | 43.23(18.13,200.30) | 270.76(206.46,350.95) | 8.39(5.00,23.51) |
| | $Z=-3.003, P<0.01$ | $Z=-0.535, P>0.05$ | $Z=-2.196, P<0.05$ | $Z=-2.890, P<0.01$ |
| 淋巴结转移 | | | | |
| 无 | 2.10(1.8,2.50) | 24.73(14.84,116.81) | 338.66(238.91,422.35) | 20.93(8.15,96.78) |
| 有 | 3.39(2.22,4.64) | 47.58(18.76,198.73) | 286.74(221.97,374.10) | 12.97(5.00,52.20) |
| | $Z=-2.574, P<0.05$ | $Z=-1.126, P>0.05$ | $Z=-0.345, P>0.05$ | $Z=-1.483, P>0.05$ |
| 组织学分型 | | | | |
| 鳞癌 | 2.60(1.86,4.31) | 20.43(15.55,48.78) | 286.30(244.66,449.30) | 17.27(5.00,44.26) |
| 腺癌 | 2.51(1.84,3.66) | 83.67(20.34,278.57) | 298.40(219.09,367.03) | 21.99(5.72,103.90) |
| | $Z=-0.804, P>0.05$ | $Z=-2.356, P<0.05$ | $Z=-0.597, P>0.05$ | $Z=-1.138, P>0.05$ |

2.2 NSCLC 不同病理状态下血清各细胞因子浓度的比较

依据 NSCLC 患者不同临床病理参数进行分析分组,比较分析

发现,与 I+II 期患者相比,III+IV 期患者血清 IL-6 浓度明显升高($P<0.01$),血清 MCP-1 浓度降低($P<0.05$),血清 GM-CSF 浓度明显降低($P<0.01$),差异有统计学意义,血清 IL-8 浓度的差异无统计学意义($P>0.05$);与无淋巴结转移的患者相比,有淋巴结转移的患者血清 IL-6 浓度升高($P<0.05$),差异有统计学意义,血清 IL-8、MCP-1、GM-CSF 浓度的差异无统计学意义($P>0.05$);与肺鳞癌患者相比,肺腺癌患者血清 IL-8 浓度升高($P<0.05$),差异有统计学意义,血清 IL-6、MCP-1、GM-CSF 浓度的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

细胞因子是由活化的免疫细胞(T 细胞、B 细胞、NK 细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞),成纤维细胞等产生的一类分泌型糖蛋白,其以多种多样的生物学活性,在体内构成功能性细胞因子网络,彼此协作或相互制约,介导和调节机体免疫应答、炎症反应、造血功能,对维持机体正常的免疫功能状态起着非常重要的调控作用。在异常情况下,细胞因子也会成为一系列病理过程的重要介质,参与炎症反应和肿瘤的发生^[2]。血清中细胞因子含量普遍较低,传统的 ELISA 方法难以达到良好的检测效果。本研究采用高灵敏度、高通量的蛋白芯片法(可同时检测数个或数十个指标),其基本技术手段是基于一种新型的固体支撑材料——改性聚二甲基硅氮烷(iPDMS),iPDMS 独特的表面化学能够有效地固定蛋白质并保持其生物活性,在复杂环境下仍然能实现蛋白质的“绝对零”非特异性吸附,从而保证其满足体外诊断的要求^[3]。基于这些优点,本研究使用 iPDMS 作为载体,同时高效地检测肺癌患者血清中多种细胞因子浓度。

IL-6 和 IL-8 都属于细胞因子网络中具有多种效应的炎症介质,其产生受多种因素的调控,一方面可由机体免疫系统接受病毒、脂多糖、糖皮质激素等的刺激后产生,另一方面,当机体处于荷瘤状态时,肿瘤细胞也可通过自分泌和旁分泌的方式产生这类细胞因子^[4-5]。IL-6 主要通过介导信号传导与转录激活因子 3(STAT3)通路来调节肿瘤细胞的增殖与分化,抑制肿瘤细胞凋亡,刺激肿瘤新生血管生成^[6]。IL-8 也具有调节肿瘤血管生成的作用,通过促进肿瘤组织血管的生成来促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[7]。本研究显示,NSCLC 患者血清 IL-6、IL-8 浓度显著高于健康对照组,IL-6 随着病理分期的增加以及淋巴结转移的出现而升高,提示 IL-6 在 NSCLC 侵袭、转移过程中发挥重要作用,这与陈春莉等^[8]的研究结果基本一致。多项研究表明,血清 IL-6 和 IL-8 浓度升高是 NSCLC 预后不良的指标,血清 IL-6 和 IL-8 浓度的检测有助于了解患者的免疫功能状态、判断疾病进展和评估预后^[9-10]。本研究还发现肺腺癌血清 IL-8 浓度显著高于肺鳞癌,而此前未见有关血清 IL-8 浓度在 NSCLC 不同组织类型中表达浓度不一的报道,王振元等^[11]在应用逆转录 PCR 技术研究肺癌组织 IL-8 mRNA 表达时曾发现肺腺癌 IL-8 mRNA 表达高于其他组织学类型的肺癌,对于此现象的产生原因仍不清楚,可能与肺腺癌的一些生物学行为相关,如肺腺癌在早期即可侵犯血管和淋巴管,常在原发瘤引起症状前即已转移。

MCP-1 是一种具有重要生理作用的趋化因子,可由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等接受一定刺激后诱导分泌,在体内发挥介导免疫细胞迁移,调节血细胞发育、胚胎器官发育、血管生成、细胞凋亡等作用。GM-CSF 是一种多功能造血因子,可以选择性地刺激粒细胞、巨噬细胞增殖、分化和成熟。体外研究表明,将表达 MCP-1 的纤维母细胞和癌细胞共同接种动

物时,其能抑制肿瘤的生长和转移;而添加 GM-CSF 培养的单个核细胞用于治疗早期和复发性 NSCLC 的研究也已经进入 II 期临床实验阶段,表明 MCP-1 和 GM-CSF 具有抗肿瘤活性^[12-13]。本研究显示,NSCLC 患者血清 MCP-1、GM-CSF 浓度高于健康对照组,这些炎症因子的升高一方面反映了机体免疫系统发挥积极的抗肿瘤效应,另一方面细胞因子、趋化因子的持续存在和由其引发的级联反应能够诱导细胞增殖,趋化炎症细胞聚集,增加活性氧产物的产生,导致 DNA 氧化损伤,有 DNA 损伤或发生了基因突变的增殖细胞在富含炎症细胞和多种生物因子的微环境中继续失控性增殖,修复程序混乱,最终癌变,也反映了细胞因子作用网络的双向性和复杂性^[14]。肿瘤微环境中组成性表达的 MCP-1、GM-CSF 对肿瘤的发生、发展、转移等病理过程有着重要作用,MCP-1、GM-CSF 均可通过招募多种炎症细胞、加速血管生成的作用来促进肿瘤细胞的生长^[15-16]。本研究显示,MCP-1 和 GM-CSF 浓度在肿瘤后期出现下降,推测可能是由于肿瘤细胞产生的免疫抑制因子所导致。

细胞因子浓度的改变与 NSCLC 的发生、发展密切相关,通过细胞因子的血清学检测有助于及时了解患者的免疫功能状态,评估肿瘤病变的分期和预后转归等,其同时也提示对于 NSCLC 的治疗可以通过干预细胞因子通路来实现。然而目前细胞因子血清学检测未得到足够的重视和普及,究其原因可能是由于细胞因子在血清中含量较低,缺乏高灵敏度、高通量的检测平台,而蛋白芯片检测技术的建立为血清细胞因子的检测提供了高灵敏度、高通量、低成本的检测平台,具有很高的临床应用前景。

参考文献

- [1] Kelava I. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988—2008[J]. Croat Med J, 2012, 53(2): 100-108.
- [2] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [3] Ma H, Wu Y, Yang X, et al. Integrated poly (dimethylsiloxane) with an intrinsic nonfouling property approaching “absolute” zero background in immunoassays [J]. Anal Chem, 2010, 82(15): 6338-6342.
- [4] Grivennikov S, Karin M. Autocrine IL-6 signaling: a key event in tumorigenesis[J]. Cancer cell, 2008, 13(1): 7-9.
- [5] Yao PL, Lin YC, Wang CH, et al. Autocrine and paracrine regulation of interleukin-8 expression in lung cancer cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32(6): 540-547.
- [6] Guo Y, Xu F, Lu TJ, et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(7): 904-910.
- [7] Waugh DJJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21): 6735-6741.
- [8] 陈春莉, 桂淑玉. 肺癌患者血清 IL-6、IL-8 和 IL-10 检测及临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2003, 38(6): 450-453.
- [9] Orditura M, Vita F, Catalano G, et al. Elevated serum levels of interleukin-8 in advanced non-small cell lung cancer patients: relationship with prognosis [J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22(11): 1129-1135.
- [10] Enewold L, Mechanic LE, Bowman ED, (下转第 2343 页)

0.05 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 方法 A 观察加样针的携带现象, 所用酶联免疫分析仪有 4 根针, 1~4 号标本作为对照组, 后面每 4 个阳性标本后跟着 4 个阴性对照作为试验组, 结果均值为 2.192, 结果明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 方法 B 观察加样针的污染现象, 1~4 号作为对照组, 后面每加 1 次阳性对照, 加样针接触 1 次阴性对照, 共接触 3 次, 结果均值为 1.741, 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 3 种方法试验结果对比 方法 C 作为纠正后加样方案, 阴性对照组结果没有明显变化。方法 A 评价单次吸样阳性标本对后面标本或阴性对照的污染和拖带现象。方法 B 是多次吸样阳性标本, 多次接触阴性对照, 是对阴性对的污染情况评价。方法 C 与前两次试验作比较, 评价调整加样程序对结果的影响。见表 1。

表 1 3 种方法试验结果对比表(OD)

| 分组 | 方法 A | n | 方法 B | n | 方法 C | n |
|------|--------------------------|----|--------------------------|----|-------------|----|
| 阳性标本 | 0.002±0.004 | 24 | 0.002±0.004 | 28 | 0.002±0.004 | 24 |
| 对照组 | 3.206±0.15 | 12 | 3.206±0.15 | 12 | 3.206±0.15 | 12 |
| 试验组 | 2.192±0.373 [△] | 8 | 1.741±0.281 [△] | 12 | 3.058±0.226 | 8 |

注: 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨 论

HBcAb 是病毒刺激肝细胞产生的一种免疫球蛋白, 它是感染病毒后最早呈阳性, 也是最晚转阴性的一项, 其阳性不仅代表乙肝接触史, 也可能是隐性乙肝病毒感染后的一种表现, 由于 HBcAb 并不作为诊断指标, 往往 HBcAb 阳性标本不被复查, 一直以来 HBcAb 的阴性对照稳定性很差, 尤其是不及时更换阴性对照情况下, 时常阴性对照 OD 值明显下降, 而此 OD 值直接用来计算 CO 值, 其结果对于 HBcAb 滴度低的标本造成假阴性结果。

HBcAg 的强抗原性, 使既往接触史人群或乙肝患者人群产生大量的 HBcAb, 而且目前试剂的灵敏度能达到纳克水平, 很可能造成全自动酶免疫的加样携带现象, 已有文献报道加样针污染标本的情况。虽然酶联免疫分析仪加样针有特殊涂层, 能有效地防止挂液现象, 但大多医院只用去离子水清洗钢针,

一旦遇到高滴度标本或高黏度样本时, 加样针往往不能冲洗干净, 从而造成携带现象^[5]。仪器在加样过程中, 为了加样量的准确, 吸样完成后再吐出部分标本, 并且随着钢针被重复使用次数的增加, 其内壁可能吸附蛋白质或脂质等污物, 这样携带的残留直接污染下一标本, 方法 A、方法 B 中的试验组标本明显已被污染, 而且接触阳性标本次数越多污染越严重^[6-7]。

综上所述, HBcAb 在日常检测中的质量难以保证, 以往, 检测乙肝 5 项一般是 5 项平行加样, 加样针内吸样至少 235 μL , 虽然加样针内部经过了特殊处理, 单靠去离子水仍然难以彻底清洗干净; 改变流程后, 单加 HBcAb, 吸样 10 μL 就可以, 很大程度减少了标本与加样针内部的接触面积, 也就减少了残留, 降低了加样针携带概率。阴阳对照调整为先加, 这样可以避免加样针对阴性对照的污染, 确保 CO 值的准确、稳定, 由此, 用 TECAN 全自动酶联免疫分析仪 DK1504 检测乙肝 5 项中的 HBcAb, 方法 C 是较为理想的工作程序。

参考文献

- [1] 柯苑, 马成平, 赵静. 抗-HIV 抗体检测时出现拖带污染分析[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(6): 480-481.
- [2] 胡成义, 刘洋. 全自动酶免仪结果污染因素的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(10): 940-943.
- [3] 蒋国瑾. ELISA 法检测梅毒抗体拖带阳性现象分析[J]. 浙江实用医学, 2004, 9(5): 375-376.
- [4] Armbruster DA, Alexander DB. Sample to sample carryover: a source of analytical laboratory error and its relevance to integrated clinical chemistry/immunoassay systems[J]. Clin Chim Acta, 2006, 373(1/2): 37-43.
- [5] 王平, 陈忠. 高黏度样品影响全自动生化分析仪加样系统的试验探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(4): 216-218.
- [6] 朱安友. 全自动酶免分析仪加样中拖带阳性的解决方法探讨[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(8): 817-818.
- [7] 张悦, 陈娟. ELISA 法检测抗-HIV 强阳性拖带现象分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2005, 15(6): 750-752.

(收稿日期: 2015-01-25 修回日期: 2015-04-15)

(上接第 2341 页)

et al. Serum concentrations of cytokines and lung cancer survival in African Americans and Caucasians[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(1): 215-222.

- [11] 王振元, 张林, 王者生, 等. 白细胞介素-8 在肺癌中表达的临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(2): 159-162.
- [12] 龙发, 王达安, 李菁, 等. 肺癌患者单核细胞趋化蛋白-1 含量及其活性的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(8): 1569-1571.
- [13] Motohashi S, Nagato K, Kunii N, et al. A phase I-II study of α -galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer[J]. J Immunol, 2009, 182

(4): 2492-2501.

- [14] 李晓宇, 何兴祥. 炎症与肿瘤的关系研究进展[J]. 广东医学, 2006, 27(9): 1427-1428.
- [15] Braun B, Lange M, Oeckler R, et al. Expression of G-CSF and GM-CSF in human meningiomas correlates with increased tumor proliferation and vascularization[J]. J neuro-oncol, 2004, 68(2): 131-140.
- [16] Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas[J]. Int J Oncol, 2003, 22(4): 773-778.

(收稿日期: 2015-01-25 修回日期: 2015-03-15)