

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.011

直肠癌患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3 检测的临床意义

侯玉磊

(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

摘要:目的 分析直肠癌患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平的临床意义。方法 选取该院 70 例直肠癌患者纳入直肠癌组, 30 例健康体检者纳入对照组; 采用化学发光法检测各组血清 IGFBP-3 水平, 并进行比较, 分析血清 IGFBP-3 水平与直肠癌患者临床特征的关系。结果 直肠癌患者血清 IGFBP-3 水平为 $4.63(3.53, 5.27) \mu\text{g/mL}$, 明显低于对照组 [$5.44(4.77, 6.10) \mu\text{g/mL}$], 差异有统计学意义 ($P=0.03$)。中晚期直肠癌患者血清 IGFBP-3 水平为 $3.77(2.65, 4.59) \mu\text{g/mL}$, 低于早期直肠癌患者 [$4.78(3.92, 5.49) \mu\text{g/mL}$], 差异有统计学意义 ($P=0.04$)。淋巴结转移直肠癌患者血清 IGFBP-3 水平为 $4.11(2.45, 4.83) \mu\text{g/mL}$, 低于淋巴结未转移直肠癌患者 [$4.73(3.92, 5.72) \mu\text{g/mL}$], 差异有统计学意义 ($P=0.02$)。当取界值为 $4.14 \mu\text{g/mL}$ 时, 血清 IGFBP-3 对直肠癌的诊断价值最大, 灵敏度为 43.5%, 特异度为 95.0%, 曲线下面积为 0.775。结论 血清 IGFBP-3 水平与直肠癌的分期和远端转移相关, 其有望成为直肠癌实验室诊断新的标志物。

关键词:胰岛素样生长因子结合蛋白-3; 直肠癌; 淋巴结转移

中图法分类号:R735.3+7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2229-03

Clinical significance of serum insulin-like growth factor binding protein-3 in colon cancer

HOU Yulei

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the significance of serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in colon cancer. **Methods** A total of 70 colon cancer patients were recruited into colon cancer group. Other 30 healthy person were recruited into the control group. Serum IGFBP-3 level was measured by chemiluminescence immunoassay. Serum IGFBP-3 levels among different groups were compared. Relationships between serum IGFBP-3 levels and clinical characteristics was also analyzed. **Results** Serum IGFBP-3 level were more lower in colon cancer than that of healthy controls [$4.63(3.53, 5.27) \text{ vs. } 5.44(4.77, 6.10) \mu\text{g/mL}$, $P=0.03$]. Serum IGFBP-3 level in late stage colon cancer patients was more lower than that of early stage patients [$3.77(2.65, 4.59) \text{ vs. } 4.78(3.92, 5.49) \mu\text{g/mL}$, $P=0.04$]. Serum IGFBP-3 levels in patients with positive lymphnode metastasis was more lower than that of patients with negative lymphnode metastasis [$4.11(2.45, 4.83) \text{ vs. } 4.73(3.92, 5.72) \mu\text{g/mL}$, $P=0.02$]. Serum IGFBP-3 level of colon cancer at a cutoff value of $4.14 \mu\text{g/mL}$ with a sensitivity of 43.5% and specificity of 95.0%, the area under of receiver operating characteristic curve was 0.775. **Conclusion** Serum IGFBP-3 level relates with colon cancer stage and metastasis, it might be a new marker for colon cancer diagnosis.

Key words: insulin-like growth factor binding protein-3; colon cancer; lymphnode metastasis

胰岛素样生长因子(IGF)途径在调控细胞凋亡和细胞周期中发挥重要作用^[1]。胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)作为 IGF 途径的关键作用分子在调控 IGF 功能中发挥关键作用^[2]。IGFBP-3 与肿瘤的关系已经在肺癌^[3]、乳腺癌^[4]、卵巢癌^[5]等肿瘤中被报道, 而 IGFBP-3 的表达水平并不一致。研究发现 IGF 途径在直肠癌的发生过程中也起着关键作用^[6-7]。目前, 关于血清 IGFBP-3 水平与直肠癌的关

系鲜有报道。基于此, 本研究利用化学发光法检测直肠癌患者血清 IGFBP-3 水平, 分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—4 月在本院初诊的直肠癌患者 70 例纳入直肠癌组, 其中男 36 例, 女 34 例; 年龄(62.3 ± 5.8)岁; TNM 肿瘤分期早期(I+II 期)28 例, 中晚期(III+IV 期)15 例, 其他 27 例暂未做病理检测分析; 存在淋巴结转移 40 例, 无淋巴结转移

30 例。同时选取 30 例健康体检者作为对照组。直肠癌组患者所有诊断均经病理学证实,诊断标准参照文献[8],肿瘤分期及临床病理特征分类标准参照文献[9]。

1.2 方法 采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min,离心 6 min,分离血清,西门子 Immulite 1000 化学发光仪检测血清 IGFBP-3 水平。IGFBP-3 测定试剂盒(化学发光法)由西门子公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,数据符合非正态分布,采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组研究对象血清 IGFBP-3 水平比较 直肠癌组血清 IGFBP-3 水平为 $4.63(3.53, 5.27)\mu\text{g/mL}$,明显低于对照组 [$5.44(4.77, 6.10)\mu\text{g/mL}$],差异有统计学意义($P=0.03$),见图 1。

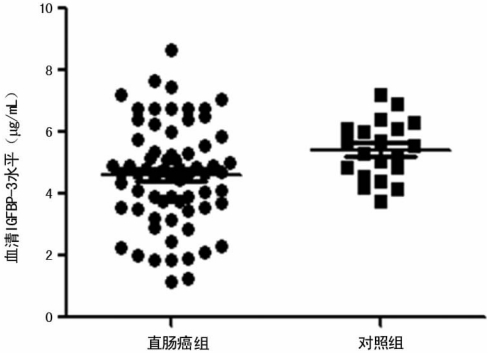


图 1 2 组研究对象血清 IGFBP-3 水平比较

2.2 血清 IGFBP-3 水平与肿瘤分期的关系 中晚期直肠癌患者血清 IGFBP-3 水平为 $3.77(2.65, 4.59)\mu\text{g/mL}$,低于早期直肠癌患者 [$4.78(3.92, 5.49)\mu\text{g/mL}$],差异有统计学意义($P=0.04$),见图 2。

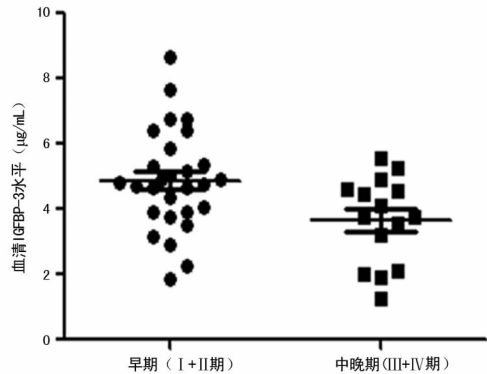


图 2 不同肿瘤分期血清 IGFBP-3 水平比较

2.3 血清 IGFBP-3 水平与淋巴结转移的关系 淋巴结转移直肠癌患者血清 IGFBP-3 水平为 $4.11(2.45, 4.83)\mu\text{g/mL}$,低于淋巴结未转移直肠癌患者 [$4.73(3.92, 5.72)\mu\text{g/mL}$],差异有统计学意义($P=0.02$),见图 3。

2.4 血清 IGFBP-3 在直肠癌诊断中的价值分析 通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线,当取界值为 $4.14\mu\text{g/mL}$ 时,血清 IGFBP-3 对直肠癌的诊断价值最大,灵敏度为 43.5%,特异度为 95.0%,曲线下面积为 0.775,见图 4。

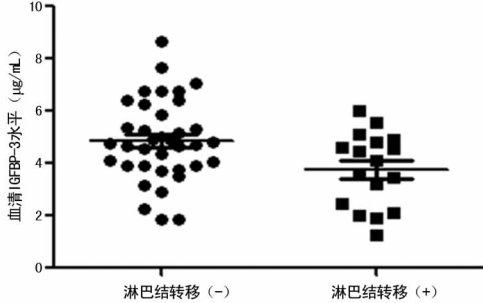


图 3 不同淋巴结转移状态血清 IGFBP-3 水平比较

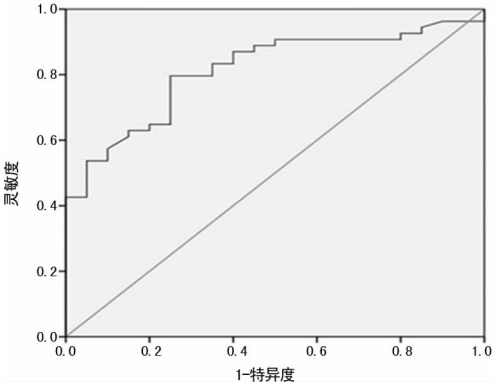


图 4 血清 IGFBP-3 在直肠癌诊断中的价值分析

3 讨 论

直肠癌是发病率极高的恶性肿瘤之一,导致每年约 60 万人死亡,严重危害了人类的身体健康^[10]。直肠癌在原位癌时期及时治疗,该病的 5 年生存率可达 90% 以上^[11]。因此,早期诊断对直肠癌患者的预后至关重要。肠镜作为直肠癌诊断的“金标准”,被广泛应用于临床,而其因侵入性检查、操作不方便、价格昂贵等特点,患者可接受度差。粪便隐血试验常作为直肠癌筛查的试验,被广泛接受,但是灵敏度及特异度均较低^[3]。癌胚抗原(CEA)作为诊断指标灵敏度及特异度均较低,临床上更倾向于作为直肠癌预后评估的血清学指标,因此寻找灵敏度与特异度更高的指标,成为提高直肠癌治疗效果的关键手段之一。

近年来,IGFBP-3 作为新的肿瘤标志物在肿瘤的辅助诊断中发挥重要作用。在对肺癌的研究中,TAS 等^[3]发现,肺癌患者血清 IGFBP-3 水平明显低于对照组。在组织学水平,康军鹏等^[12]发现直肠癌组织 IGFBP-3 的表达阳性率明显低于正常组织,与本研究血清水平的研究结果基本一致,而 YONEYAM 等^[13]对胰腺癌的研究发现,胰腺癌组织 IGFBP-3 表达水平明显高于正常组织。因此,IGFBP-3 可能在不同的肿瘤中发挥不同的作用,值得进一步研究。

本研究结果还显示,早期直肠癌患者血清 IG-

FBP-3 水平明显高于中晚期直肠癌患者,并且血清 IGFBP-3 水平与淋巴结转移相关。ZHAO 等^[14]在对食管肿瘤的研究中发现,IGFBP-3 表达与肿瘤分期呈负相关,YAN 等^[15]在对肝癌的研究中发现,中晚期患者肝癌组织中 IGFBP-3 表达明显降低。以上研究与本研究对直肠癌的研究结果基本一致,这提示血清 IGFBP-3 水平检测作为判断直肠癌预后评估指标具有一定的临床意义。

目前,CEA 被广泛用于临床直肠癌辅助诊断,而其在非肿瘤性疾病中也不同程度的升高,缺乏足够的特异度^[16]。ZHU 等^[17]发现,CEA 对直肠癌的诊断下面积为 0.719,灵敏度为 74.6%,特异度为 84.3%。本研究发现血清 IGFBP-3 诊断直肠癌的灵敏度和特异度均优于血清 CEA 水平。因此,血清 IGFBP-3 对直肠癌具有一定的诊断价值,值得进一步扩大样本量进行研究。

综上所述,血清 IGFBP-3 水平与直肠癌的分期和远端转移相关,其有望成为实验室诊断直肠癌新的标志物,值得扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] KASPRZAK A,KWASNIEWSKI W,ADAMEK A,et al. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*,2017,772:78-104.

[2] BAXTER R C. IGF binding proteins in cancer:mechanistic and clinical insights[J]. *Nat Rev Cancer*,2014,14(5):329-341.

[3] TAS F,BILGIN E,TASTEKIN D,et al. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer[J]. *Biomed Rep*,2016,4(5):609-614.

[4] PAPADAKIS G Z,MAVROUDIS D,GEORGOULIAS V,et al. Serum IGF-1,IGFBP-3 levels and circulating tumor cells (CTCs) in early breast cancer patients[J]. *Growth Horm IGF Res*,2017,33:28-34.

[5] TAS F,KARABULUT S,SERILMEZ M,et al. Clinical significance of serum insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelia ovarian cancer[J]. *Tumor Biol*,2014,35(4):3125-3132.

[6] VIGNERI P G,TIRRO E,PENNISI M S,et al. The insulin/igf system in colorectal cancer development and resistance to therapy[J]. *Front Oncol*,2015,15:230.

[7] TENG J A,WU S G,CHEN J X,et al. The activation of ERK1/2 and JNK MAPK signaling by insulin/IGF-1 is responsible for the development of colon cancer with type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*,2016,11(2):1-16.

[8] 郝希山,魏于全. 肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.

[9] UICC. TNM classification of malignant tumors[M]. 7th. New York:Wiley&Liss,2009.

[10] JEMAL A,BRAY F,CENTER M M,et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*,2011,61(2):69-90.

[11] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(1):7-30.

[12] 康军鹏,郭淑琴,张云良,等. 直肠癌组织 IGF-1 与 IGFBP-3 表达临床意义分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2014,21(18):1440-1444.

[13] YONEYAMA T,OHTSUKI S,HONDA K,et al. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 AS complementary biomarkers for CA199 in early-stage pancreatic cancer using a combination of antibody-based and LC-MS/MS-based proteomics[J]. *PLoS One*,2016,11(8):1-23.

[14] ZHAO L,HE L R,ZHANG R,et al. Low expression of IGFBP-3 predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*,2012,29(4):2669-2676.

[15] YAN J,YANG X,LI L,et al. Low expression levels of insulin-like growth factor binding protein-3 are correlated with poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol letter*,2017,13(5):3395-3402.

[16] SCHIMANSKI C,FRERICHS K,RAHMAN F A,et al. High miR-196a levels promote the oncogenic phenotype of colorectal cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(17):2089-2096.

[17] ZHU J,DONG H,ZHANG,et al. Combined assays for serum carcinoembryonic antigen and microRNA-17-3p offer improved diagnostic potential for stage I/II colon cancer[J]. *Mol Clin Oncol*,2015,3(6):1315-1318.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-04-07)

(上接第 2228 页)

between the nerve growth factor level in tears in active-thyroid-associated ophthalmopathy and tear film stability[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2013,31(2):191-195.

[10] 邹红蕾. 甲状腺相关眼病眼表功能临床分析研究[D]. 南昌:南昌大学,2016.

[11] 张红娟,张遵城,毛春洁. 不伴有甲状腺功能相关眼病的甲状腺功能异常与眼表损伤的关联性分析[J]. *中华实验眼科杂志*,2017,35(1):58-63.

[12] UJHELYI B,GOGOLAK P,ERDEI A,et al. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composi-

tion:a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokines[J]. *Thyroid*,2012,22(4):407-414.

[13] MATHEIS N,GRUS F H,BREITENFELD M,et al. Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2015,56(4):2649-2656.

[14] KIM Y S,KWAK A Y,LEE S Y,et al. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy [J]. *Can J Ophthalmol*,2015,50(4):278-282.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-12)