

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.002

5 项分子指标在良恶性胸腔积液鉴别中的应用价值对比^{*}

陈丽芳¹, 陈咏芳², 赖 馨^{1△}, 李小峰¹

(1. 广东省深圳市龙岗区人民医院检验科 518172; 2. 广东省深圳市龙岗中心医院检验科 518172)

摘 要:目的 探讨胸腔积液(PEs)5 项指标在良性和恶性 PEs 鉴别中的应用价值。方法 选取 90 例 PEs 标本(良性组 43 例和恶性组 47 例),应用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测其中的白细胞介素-22(IL-22)、白细胞介素-27(IL-27)、血管内皮生长因子(VEGF)、组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI)水平,并进行 Pearson 相关分析。根据这些数据绘制各个分子指标的 ROC 曲线,根据 ROC 曲线的特征,比较这 5 项分子指标在良恶性 PEs 鉴别中的应用价值。结果 恶性组的 IL-22、IL-27、VEGF、TF、TFPI 水平高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过 Pearson 相关分析可知这 5 项指标呈正相关。ROC 曲线特征显示: IL-22 的诊断点为 36.95 ng/L,灵敏度 65.1%,特异度 61.7%,准确度 63.3%; IL-27 的诊断点为 95.77 ng/L,灵敏度 65.6%,特异度 54.1%,准确度 57.8%; VEGF 的诊断点为 1 338.4 pg/mL,灵敏度 79.0%,特异度 85.7%,准确度 81.8%; TF 的诊断点为 246.45 pg/mL,灵敏度 71.4%,特异度 56.6%,准确度 61.1%; TFPI 的诊断点为 173.65 pg/mL,灵敏度 71.8%,特异度 62.7%,准确度 66.8%。结论 VEGF 比 IL-22、IL-27、TF、TFPI 在鉴别良恶性 PEs 具有更好的应用价值。

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

中图分类号:R446.19

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)22-3329-03

Diagnostic value comparison of benign and malignant pleuroperitoneal fluids by five biomarkers^{*}

CHEN Lifang¹, CHEN Yongfang², LAI Xin^{1△}, LI Xiaofeng¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Longgang People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Longgang Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

Abstract: Objective After date comparison of the content of five biomarkers [interleukin-22(IL-22), interleukin-27(IL-27), vascular endothelial growth factor(VEGF), tissue factor(TF) and tissue factor pathway inhibitor(TFPI)] in 43 benign and 47 malignant pleuroperitoneal fluids, evaluate the diagnostic value between begin and malignant group. **Methods** A total of 90 patients with pleuroperitoneal fluids were selected(43 benign and 47 malignant). The content of five biomarkers (IL-22, IL-27, VEGF, TF, TFPI) in benign and malignant were detected by ELISA method. And then receiver operating curve(ROC) analysis was performed. Assess the diagnostic value comparison of benign and malignant pleuroperitoneal fluids by five biomarkers by ROC. **Results** The level of the five biomarkers in malignant pleuroperitoneal fluids was higher than in benign group. There was significant difference in the five biomarkers between benign and malignant group. ROC showed that: the diagnostic point of IL-22 was 36.95 ng/L, the sensitivity was 65.1% the specificity was 61.7%, the accuracy was 63.3%; the diagnostic point of IL-27 was 95.77 ng/L, the sensitivity was 65.6%, the specificity was 54.1%, the accuracy was 57.8%; the diagnostic point of VEGF was 1 338.4 pg/mL, the sensitivity was 79.0% the specificity was 85.7%, the accuracy was 81.8%; the diagnostic point of TF was 246.45 pg/mL the sensitivity was 71.4% the specificity was 56.6%, the accuracy was 61.1%; the diagnostic point of TFPI was 173.65 pg/mL, the sensitivity was 71.8% the specificity was 62.7%, the accuracy was 66.8%. **Conclusion** VEGF detection has better diagnostic value comparison of benign and malignant pleuroperitoneal fluids than other four biomarkers.

^{*} 基金项目:广东省深圳市龙岗区科技发展资金医疗卫生资助项目(YLWS20150513173417559)。

作者简介:陈丽芳,女,主管技师,主要从事临床检验工作。△ 通信作者, E-mail:574635282@qq.com。

Key words:pleuroperitoneal fluids; benign and malignant; IL-22; IL-27; VEGF; TF; TFPI

胸腔积液(PEs)是指胸腔异常积聚的液体,任何原因导致胸膜腔内出现过多的液体称为 PEs,俗称胸水。据报道,已有 60 余种病因可导致 PEs 产生,包括肿瘤、感染及多系统性疾病等病因^[1-2]。炎症、结核和肿瘤是引起渗出性 PEs 最常见的原因。PEs 的形成原因是临床上治疗的第一步,特别是对患者 PEs 的良恶性,必须在最短的时间内作出准确判断,对症治疗,这对患者的治疗和预后有重要的意义。目前临床常规诊断方法很难确认 PEs 的性质^[3]。而且常用的各种检查方法都有其局限性,例如 PEs 脱落细胞检查是最简单、最特异的检查方法,但其阳性率较低,据统计仅为 30%^[4]。因此检测 PEs 中高敏感性、高特异性的可溶性标志物成为临床研究的一个重点。PEs 中分子标志物的检测已成为临床上常用的鉴别良性和恶性 PEs 的常用方法^[5-6]。本文通过测定良性与恶性 PEs 患者 PEs 中的白细胞介素-22(IL-22)、白细胞介素-27(IL-27)、血管内皮生长因子(VEGF)、组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI)的水平,探讨其在 PEs 良恶性性质中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取深圳市龙岗区人民医院 2015 年 1 月至 2016 年 1 月 90 例 PEs 患者的 PEs 标本。根据患者病理学和影像学检查结果确诊为恶性 PEs

的 47 例患者为恶性组;同时选取诊断为良性 PEs 的 43 例患者为良性组。

1.2 试剂与仪器 IL-22、IL-27、VEGF、TF、TFPI 试剂盒由上海酶联生物科技公司提供,操作过程严格按照试剂盒说明书进行,并用汇松公司的酶标仪进行比色读数。

1.3 方法 在患者未进行药物治疗前在无菌条件下抽取 PEs 10 mL,3 500 r/min 离心 10 min 后提取上清液,储存于-80 ℃。待所有患者的积液标本留取完成后统一进行测定。本研究中采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测两组 PEs 中 IL-22、IL-27、VEGF、TF、TFPI 的水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。PEs 标本的 5 项分子指标的相关性采用 Pearson 分析,灵敏度、特异度和准确度界定采用受试者工作特性曲线(ROC 曲线)。

2 结果

2.1 良性和恶性 PEs 组中 5 项分子指标水平比较 恶性组 PEs 的 IL-22、IL-27、VEGF、TF、TFPI 水平明显高于良性组,且 5 项分子指标间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 良性和恶性 PEs 组中 5 项分子指标水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-22(ng/L)	IL-27(ng/L)	VEGF(pg/mL)	TF(pg/mL)	TFPI(pg/L)
良性组	43	32.70±14.07	83.43±30.59	1 173.41±378.81	185.02±74.4	164.24±46.87
恶性组	47	52.85±46.21	121.77±97.72	2 324.66±1 517.08	298.53±205.87	235.83±145.13
<i>t</i>		2.744	2.463	4.838	3.415	3.089
<i>P</i>		0.007	0.016	0.000	0.001	0.003

表 2 PEs 5 项分子指标的相关性分析

项目		IL-22	IL-27	VEGF	TF	TFPI
IL-22	Pearson	1.000	0.934 *	0.883 *	0.928 *	0.904 *
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000
IL-27	Pearson	0.934 *	1.000	0.886 *	0.949 *	0.908 *
	<i>P</i>	0.000		0.000	0.000	0.000
VEGF	Pearson	0.883 *	0.886 *	1.000	0.882 *	0.862 *
	<i>P</i>	0.000	0.000		0.000	0.000
TF	Pearson	0.928 *	0.949 *	0.882 *	1.000	0.902 *
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000		0.000
TFPI	Pearson	0.904 *	0.908 *	0.862 *	0.902 *	1.000
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	

注: * $P<0.01$

2.2 PEs 5 项分子指标的相关性分析 通过对 PEs 分子 5 项指标进行 Pearson 相关性分析可知,这 5 项指标相互影响,且互为正相关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 PEs 中 IL-22、IL-27、VEGF、TF、TFPI 的 ROC 曲线特征 根据 PEs 两组中的 5 项分子指标水平绘制 PEs 5 项分子指标 ROC 曲线(图 1)。根据 ROC 曲线特征可知 5 项分子指标的 ROC 下面积、诊断点、灵敏度、特异度和准确度。PEs 中的 VEGF 检测的灵敏度、特异度和准确度远高于其他 4 项指标。因此,在良恶性鉴定中,VEGF 的优势高于其他 4 项分子指标,见表 3。

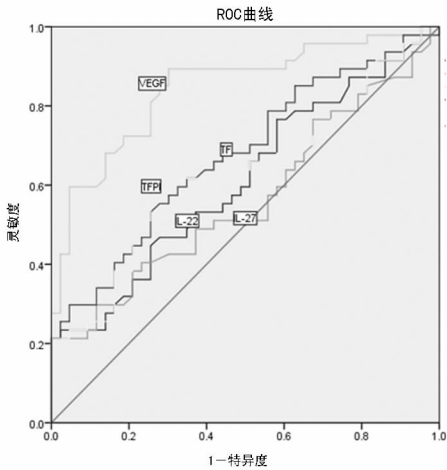


图 1 PEs5 项分子指标 ROC 曲线

表 3 PEs 5 项分子指标的 ROC 曲线特征

项目	曲线下面积 (AUC)	诊断点	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
IL-22	0.612	36.95	65.1	61.7	63.3
IL-27	0.566	95.77	65.6	54.1	57.8
VEGF	0.807	1 338.40	79.0	85.7	81.8
TF	0.675	246.45	71.4	56.6	61.1
TFPI	0.631	173.65	71.8	62.7	66.8

注:AUC>0.5 即有诊断价值

3 讨 论

IL-22 也称为 IL-10 相关 T 细胞衍生的可诱导因子。在人体内,IL-22 的功能多种多样,主要有保护和修复组织损伤,促进细胞再生及增生、抗微生物感染、促炎、促纤维化、抗细胞凋亡等作用^[7-8]。而肿瘤的生长及浸润离不开新生血管的形成。IL-22 具有激活细胞生长、增殖和分裂周期的相关信号通路的功能^[9]。在胸膜腔中,IL-22 可通过促进基质金属蛋白酶(MMPs)表达发挥免疫病理作用。

IL-27 是目前新发现的众多个白细胞介素中的一种,是一种新型 IL-6/IL-12 家族成员,参与全身多种

炎症反应,在自身免疫介导的组织损伤及炎症过程中发挥了重要作用。IL-27 在肿瘤性疾病中具有一定的治疗潜能,抑制调节 T 细胞(Treg)生成,影响凋亡和抑凋亡基因生成,诱导肿瘤细胞凋亡参与抗肿瘤作用^[10-13]。

VEGF 是一种对血管生长有强效诱导作用的有丝分裂原。该物质广泛分布于人体内各重要器官和血管中,能够与血管内皮细胞上特异的酪氨酸激酶受体结合,发挥其促进血管生长,增加血管通透性,促进肿瘤转移等生物活性。肿瘤细胞增殖、浸润和转移的基础是血管生成。VEGF 是所有血管生成促进因子中作用最强的促血管生成因子,可强烈诱导血管生成,并可特异性地作用于内皮细胞,使其产生促分解、增生和趋化作用,增加血管内皮的通透性而促进浸润转移,并使肿瘤细胞逃脱免疫监视。有研究表明,VEGF 过量表达与诊断患者伴有恶性肿瘤呈相关性。

TF 又名凝血因子Ⅲ,是血管外细胞表面跨膜糖蛋白受体。有研究显示,TF 促进血管新生、肿瘤细胞生长和转移。

TFPI 是一种丝氨酸蛋白酶抑制物,是 TF 凝血途径的主要抑制物。肿瘤患者经常出现高凝状态。肿瘤诱导新血管的生成。TF 的高表达,会引起血栓形成。同时化疗,长期卧床也会导致血栓形成。因此 TFPI 作为天然抗凝剂可能有用武之地。凝血异常甚至血栓形成与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。

本研究对 43 例良性 PEs 和 47 例恶性 PEs 标本的 5 项分子指标水平分别进行检测,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。当这 5 项指标水平上升,有提示 PEs 恶性的可能,要引起高度注意。对 PEs 5 项分子指标进行 Pearson 相关性分析,这 5 项指标互呈正相关。由 ROC 曲线特征可知,这 5 项分子指标对 PEs 的良恶性诊断均有价值($AUC>0.5$)。均有一定的灵敏度和特异度提示 PEs 恶性性质的可能。跟其他 4 项指标相比,VEGF 在恶性 PEs 中检出的灵敏度、特异度和准确度高于本研究中其他的 4 项指标。国外许多实验表明:VEGF 与恶性 PEs 形成关系密切,许多肿瘤的腹膜转移依赖于 VEGF 水平。VEGF 可促进恶性 PEs 的形成,在恶性 PEs 中具有较高的表达水平。

所以,VEGF 检测水平可作为恶性 PEs 诊断的一种新方法而为临床服务,从而对良恶性 PEs 鉴定中起到一定的作用,使患者迅速得到治疗,避免延误了病情的情况发生。

参考文献

[1] CORCORAN J P,HALLIFAX R,RA-(下转第 3335 页)

- known IVF outcome determining factor associated with AMH[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 172-177.
- [3] DE CONTO E, GENRO V K, DA SILVA DS, et al. AMH as a prognostic factor for blastocyst development [J]. JBRA Ass Rep, 2015, 19(3): 131-134.
- [4] 武学清, 孔蕊, 田莉, 等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2): 71-79.
- [5] 何艺磊, 李蓉, 乔杰. 抗苗勒氏管激素与卵巢储备及反应性相关研究进展[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(8): 653-659.
- [6] PIERRE L, MARIA P V, JULIO S, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(4): 493-498.
- [7] LIN W Q, YAO L N, ZHANG D X, et al. The predictive value of anti-müllerian hormone on embryo quality, blastocyst development, and pregnancy rate following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) [J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(5): 649-655.
- [8] FLAVIA M, LUCIA S, VALENTINA C, et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13(1): 106-111.
- [9] MIKO E M, MEGGYES M, DOBA K, et al. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure[J]. J Reprod Immunol, 2017(124): 62-70.
- [10] BUSNELLI A, PAFFONI A, FEDELE L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2016, 22(6): 775-790.
- [11] 路瑶, 陈子江. 甲状腺功能对女性生育力的影响[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(5): 339-344.
- [12] ANDREA W, ERIC H, VITALY A K, et al. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015(13): 43-47.
- [13] HUANG C Y, LIANG P Y, DIAO L H, et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity T cells in women with repeated implantation failure[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(9): 10352-10361.
- [14] MONTELEONE P, PARRINI D, FAVIANA P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(2): 108-114.
- [15] AYESHA J V, GOSWAMI D. Premature ovarian failure: an association with autoimmune diseases[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): 10-12.
- [16] GLEICHER N. Does the immune system induce labor? Lessons from preterm deliveries in women with autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allerg Immunol, 2010, 39(3): 194-206.
- [17] 王进进, 王旭. 甲状腺自身抗体对病理性妊娠及不孕症影响的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(1): 117-120.

(收稿日期: 2018-03-12 修回日期: 2018-06-12)

(上接第 3331 页)

- HMAN N M. Advance in the management of pleural disease[J]. Expert Rev Respir med, 2013, 7(5): 499-513.
- [2] THOMAS R, LEE Y C. Cause and management of common benign pleural effusions[J]. Thorax Surg Clin, 2013, 23(1): 25-42.
- [3] 岑慧, 李观强, 李文, 等. 联合检测血清和胸水中多项肿瘤标志物对良恶性胸水的鉴别诊断价值[J]. 中国医药导报, 2011, 8(19): 90-92.
- [4] BRAUNSCHWEIG R, YAN P, GUILLERET I, et al. Detection of malignant effusions: comparison of a telomerase assay and cytologic examination[J]. Diagn Cytopathol, 2001, 24(3): 174-180.
- [5] 靳广德. 胸腔注射尿激酶联合地塞米松治疗结核性胸膜炎的临床效果[J]. 中国医药导报, 2013, 10(15): 104-105.
- [6] 王信杰, 杜向阳. 降钙素原与腺苷酶检测诊断结核性胸腔积液[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(9): 79-82.
- [7] MUNOZ M, EIDENSCHKE C, OTA N, et al. Interleukin-22 induces interleukin-18 expression from epithelial cells during intestinal infection[J]. Immunity, 2015, 42(2): 321-331.
- [8] ZHANG Y, COBLEIGH M, JIAN Q L, et al. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus[J]. Gas Troenterol, 2011, 141(5): 1897-1906.
- [9] FANG J Y, RICHARDSON B C. The MAPK signaling pathways and colorectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2005(6): 322-327.
- [10] BOSMANN M, WARD P A. Modulation of inflammation by interleukin-27[J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(6): 1159-1165.
- [11] YOSHIMOTO T, CHIBA Y, FURUSAWA J, et al. Potential clinical application of interleukin-27 as an antitumor agent[J]. Cancer Sci, 2015, 106(9): 1103-1110.
- [12] XIA S, WEI J, WANG J, et al. A requirement of dendritic cell-derived interleukin-27 for the tumor infiltration of regulatory T cells[J]. J Leukoc Biol, 2014, 95(5): 733-742.
- [13] CUI W, LIU Y, WEINSTEIN J S, et al. An interleukin-21-interleukin-10-STAT3. Pathway is critical for functional maturation of memory CD8⁺ T cells[J]. Immunity, 2011, 35(5): 792-805.

(收稿日期: 2018-03-11 修回日期: 2018-05-26)