

血清 MIC-1 在早期肺癌诊断中的作用

沈迪,王小兵,赵文雅,李艳芬,田海梅,李 莱,邵 康,张 伟,齐 军
(北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所,北京 100021)

摘 要: [目的] 研究巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)血清水平在早期肺癌诊断中的应用价值。[方法] 采用双抗体夹心 ELISA 监测 182 例早期肺癌患者、36 例肺良性疾病患者及 129 例正常对照人群血清 MIC-1 浓度,采用电化学发光免疫分析仪及化学发光免疫分析仪分别检测肺癌患者血清 CEA、CA125、NSE、Cyfer21-1 和 SCC 浓度。[结果] 肺癌组患者血清中 MIC-1 水平显著性高于正常对照组 ($P<0.001$) 和肺良性疾病组 ($P=0.002$)。根据 ROC 曲线和正常人群的 MIC-1 血清水平, 设 1 000pg/ml 为诊断肺癌的临界值, MIC-1 检测肺癌的敏感度和特异性分别为 68.1% 和 96.8%。MIC-1 诊断 I~II 期肺癌的敏感度优于肿瘤标志物 CEA、CA125、NSE、SCC 和 Cyfer21-1, 敏感度分别为 68.1%、15.9%、10.4%、3.3%、22.1% 和 23.8%。[结论] MIC-1 在早期肺癌诊断中有临床应用价值,可能成为比较理想的肺癌诊断及筛查标志物。

关键词: 巨噬细胞抑制因子-1; 肿瘤标志物; 肺癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)09-0753-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.09.A017

The Value of Serum MIC-1 for Diagnosis in Early Stage Lung Cancer

SHEN Di, WANG Xiao-bing, ZHAO Wen-ya, et al.

(Cancer Institute & Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical value of serum macrophages inhibitory cytokine-1 (MIC-1) in patients with early stage lung cancers. [Methods] The double antibody sandwich ELISA was used to detect serum MIC-1 level in 182 patients with early stage lung cancer, 36 patients with benign pulmonary disease and 129 healthy persons. ELCIA and CLIA were used to detect the serum CEA, CA125, NSE, Cyfer21-1 and SCC level. [Results] MIC-1 level in lung cancer group was significantly higher than that in normal control group ($P<0.001$) and in benign disease group ($P=0.002$). According to ROC curve and MIC-1 level of normal control group, the cut-off value of MIC-1 was set at 1 000pg/ml, the specificity and sensitivity were 96.8% and 68.1% respectively. The sensitivity of MIC-1 for early stage lung cancer was higher than that of CEA, CA125, NSE, SCC and Cyfer21-1 respectively with sensitivity of 68.1%、15.9%、10.4%、3.3%、22.1% and 23.8% respectively. [Conclusions] MIC-1 has a clinical value for diagnosis in early stage lung cancer. MIC-1 might be a new serum marker for lung cancer.

Key words: macrophages inhibitory cytokine-1(MIC-1); tumor marker; lung cancer

肺癌的发病率和死亡率均居各类恶性肿瘤之首。2011 年全球癌症统计数据显示^[1], 全球新发肿瘤患者中肺癌占 13%, 约 160 万人, 死亡患者中肺癌占 23%, 约 140 万人。2008 年我国肺癌新发病例数

约 52.2 万, 死亡病例数约 45.3 万, 约各占全球肺癌新发病例数和死亡病例数的 1/3^[2]。目前肺癌尚缺乏有效的治疗手段, 治疗方法主要有手术、放疗、化疗、生物治疗等, 总体治愈率较低, 5 年总体生存率低于 15%^[3]。早期诊断是提高肺癌治愈率的关键。肿瘤标志物在肺癌诊断的临床应用已被广大临床医生所关注, 但目前尚未发现高敏感度及特异性的肺癌生物学标志物。研究和发现新的具有诊断早期肺癌功能

收稿日期: 2013-07-08; 修回日期: 2013-08-07

基金项目: 国家高技术研究发展 863 计划资助项目(2008AA02Z415);

北京希望马拉松专项基金临床课题(LC2012A12);

中央级公益性科研院所基本科研业务费资助项目(JK2011B05)

通讯作者: 齐军, E-mail: qijun5610@126.com;

张伟, E-mail: zhangww1954@126.com

的生物学标志物是目前肺癌研究的重要课题。巨噬细胞抑制因子-1 (macrophages inhibitory cytokine-1, MIC-1) 是 TGF- β 家族成员, 广泛参与细胞凋亡、侵袭及转移等生物学过程。正常人血清中的成熟 MIC-1 蛋白呈低水平稳定表达, 在病理状态下如肿瘤、急性损伤及炎症时其表达可显著性升高^[5]。对多种肿瘤患者血清 MIC-1 含量进行检测, 肿瘤患者血清 MIC-1 水平较高, 有望成为恶性肿瘤的一个新的血清标志物^[6-9]。

1 资料与方法

1.1 病例资料

病例均为 2012 年 3 月至 2012 年 11 月中国医学科学院肿瘤医院门诊及住院患者。肺癌患者 182 例, 其中男性 102 例, 女性 80 例, 年龄 32~81 岁, 平均年龄 60.5 岁。临床 TNM 分期 I 期 113 例, II 期 69 例。肺良性疾病 36 例, 其中炎症 15 例, 结核 9 例, 错构瘤 7 例, 硬化性血管瘤 3 例, 腺瘤样增生 2 例。肿瘤及良性疾病患者均经组织病理学确诊且采血时未接受过任何治疗。

正常对照 129 例来自中国医学科学院肿瘤医院健康体检人群, 均无消化系统疾患, 肝肾功能正常。男性 54 例, 女性 75 例, 年龄 20~80 岁, 平均年龄 43.3 岁。

1.2 样本采集及检测

采用带有惰性分离胶的进口真空采血管分别抽取患者和体检者空腹静脉血 4ml, 自然凝集 30min, 8℃、4 000rpm 离心 15min 分离血清, 分装并-80℃保存待测。

采用 Cobas601 电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒 (Roche) 检测肺癌患者血清癌胚抗原 (CEA)、CA125、神经烯醇化酶 (NSE)、Cyfer21-1 浓度, 采用 I2000 化学发光免疫分析仪 (Abbott) 检测血清鳞状细胞癌相关抗原 (SCC) 浓度, 操作严格按照仪器和试剂使用说明书进行。高、低质控品值均在要求范围内。各标志物临界参考值分别为 5ng/ml、35U/ml、18ng/ml、1.5ng/ml 和 3.3ng/ml, 在其临界参考值时特异性约 97%。多种标志物联合诊断时, 阳性标准为任一标志物呈阳性。

MIC-1 检测所用试剂盒由中国医学科学院肿瘤

医院研发, 采用双抗体夹心 ELISA 法, 利用伯乐公司 450 酶标仪进行 450nm、655nm 双波长检测, 操作严格按照仪器和试剂使用说明书进行。试剂盒自带质控品值均在要求范围内^[10]。

1.3 统计学处理

血清中 MIC-1 浓度用均值 $\pm$ 标准差和中位数表示。应用 SPSS18.0 软件进行数据分析, Mann-Whitney *U* 检验分析各组 MIC-1 水平、ROC 曲线分析 MIC-1 检测效能并确定其临界值。统计学检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌、肺良性疾病患者及对照血清 MIC-1 水平

肺癌组 MIC-1 水平显著性高于正常对照组 ($P < 0.001$) 和肺良性疾病组 ($P = 0.002$), 肺良性疾病组的 MIC-1 水平亦高于对照组 ($P < 0.001$) (Table 1)。

Table 1 Serum MIC-1 level in different groups

Group	N	Mean (pg/ml)	Median (pg/ml)
Lung cancer	182	1433.57 $\pm$ 728.34	1271.58
Benign disease	36	1140.44 $\pm$ 596.44	978.37
Normal control	129	408.48 $\pm$ 257.24	353.20

2.2 血清 MIC-1 水平与临床病理学特征的关系

鳞癌组患者血清 MIC-1 水平显著性高于腺癌组 ($P = 0.012$)。血清 MIC-1 水平在不同分化程度组间无统计学差异 ($P = 0.118$)。早期肺癌中 I 期与 II 期 MIC-1 浓度无统计学差异 ($P = 0.163$) (Table 2)。

2.3 MIC-1 诊断肺癌的价值评价

以早期肺癌组和正常对照组 MIC-1 浓度绘制 ROC 曲线 (Figure 1)。MIC-1 诊断肺癌的曲线下面积为 0.954 (95%CI: 0.933~0.974), 综合考虑 ROC 曲线和正常对照人群 MIC-1 水平, 设 1 000pg/ml 为诊断肺癌的临界值, MIC-1 检测肺癌的敏感度和特异性分别为 68.1% 和 96.8%。

2.4 MIC-1 与其他肿瘤标志物诊断价值比较

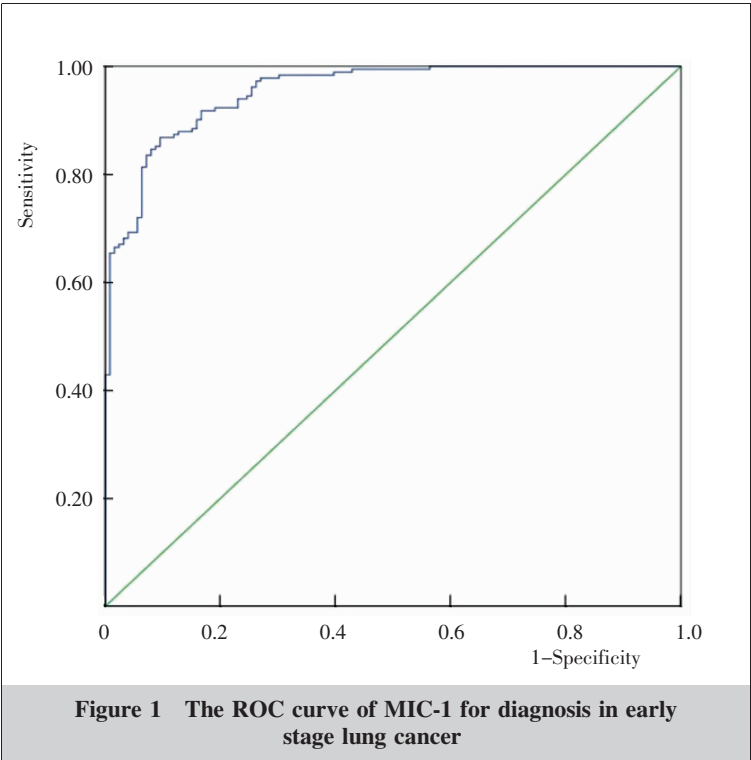
MIC-1 在早期肺癌患者 (I 期和 II 期) 中显示出良好的诊断敏感度, 远优于 CEA、CA125、NSE、SCC 和 Cyfer21-1 以及这五种标志物的联合诊断 (I 期: 68.1%、13.3%、9.7%、3.5%、17.0%、17.0%、47.8%, II 期: 68.1%、20.3%、11.6%、2.9%、30.4%、34.8%、62.3%) (Table 3)。

MIC-1 与 CEA、CA125、NSE、SCC 和 Cyfer21-1

Table 2 The association between serum MIC-1 levels and clinicopathological features

Clinicopathological features	N	MIC-1 (pg/ml)		P value
		Mean	Median	
Pathological types				
Squamous cell carcinoma	47	1590.93±688.33	1461.18	0.012 [#]
Adenocarcinoma	121	1341.10±705.86	1198.27	
Adenosquamous carcinoma	4	1429.80±283.11	1386.28	
Small cell carcinoma	6	1979.26±1344.77	1559.29	
Others*	4	1567.27±445.28	1578.79	
Differentiation				
High	53	1313.14±700.61	1174.46	0.118
Middle	78	1411.06±666.53	1312.21	
Low	26	1587.77±658.90	1460.44	
TNM stage				
I	113	1245.43±684.81	1369.19	0.163
II	69	1403.85±788.30	1539.00	

Others^{*}:carcinoid and sarcomatoid carcinoma
#:P value between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma



联合诊断的敏感度分别为 72.0%、70.3%、68.1%、69.8%、70.9%和 79.1%。6 种标志物联合诊断的敏感度最高,达 79.1%。

3 讨 论

MIC-1 在多种上皮来源的肿瘤中存在过度表达,并与肿瘤的发生发展密切相关。研究表明,MIC-1 在调节肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、侵袭和转移中起着双重作用,而究竟是促进还是抑制则取决于肿瘤的病理类型、分期以及肿瘤细胞所处的微环境等^[11]。Koopmann 等^[7]报道了血清 MIC-1 表达水平对胰腺癌的诊断价值,胰腺癌患者血清中 MIC-1 表达水平显著性高于正常人。付超等^[12]用双抗体夹心 ELISA 法检测 79 例肺癌患者、8 例肺良性疾病患者及 200 例正常对照血清 MIC-1 浓度,发现肺癌患者血清 MIC-1 浓度显著性高于正常对照组和良性对照组,其特异性和敏感度分别为 97%和 66.6%。

本研究应用自主研发的双抗体夹心 ELISA 试剂盒检测肺癌患者血清 MIC-1 水平,早期肺癌患者血清中 MIC-1 水平显著性高于正常对照组和良性对照组 ($P<0.001$),提示 MIC-1 可作为诊断早期肺癌血清标志物。MIC-1 诊断早期肺癌的 ROC 曲线下面积为 0.954,在综合考虑 ROC 曲线和正常人群的 MIC-1 水平,将临界值设定为 1 000pg/ml 时,其诊断肺癌的特异性和敏感度分别为 96.8%和 68.1%。

对早期肺癌不同病理类型肿瘤间 MIC-1 水平进行了分析,鳞癌组的 MIC-1

Table 3 Sensitivity of MIC-1 and other five markers

Stage	MIC-1 (%)	CEA (%)	CA125 (%)	NSE (%)	SCC (%)	Cyfer21-1 (%)	Combined detection of five markers (%)
I	68.1(77/113)	13.3(15/113)	9.7(11/113)	3.5(4/113)	17.0(19/112)	17.0(19/112)	47.8(54/113)
II	68.1(47/69)	20.3(14/69)	11.6(8/69)	2.9(2/69)	30.4(21/69)	34.8(24/69)	62.3(43/69)
Total	68.1(124/182)	15.9(29/182)	10.4(19/182)	3.3(6/182)	22.1(40/181)	23.8(43/181)	53.3(97/182)

水平高于肺腺癌组($P=0.012$),血清 MIC-1 水平的表达差异可能与不同细胞来源相关,其具体机制有待进一步研究。

目前临床常以 CEA、CA125、NSE、SCC 和 Cyfer21-1 作为肺癌肿瘤标志物。国内外研究表明,CEA 测定有助于非小细胞肺癌(NSCLC)的辅助诊断、判断预后和疗效监测;血清 CEA 水平变化可反映患者的病情进展、转移、治疗效果及预后。NSE 是小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)特异性肿瘤标志物,其对 SCLC 的诊断、病情监测和疗效判断有较高的临床应用价值。肺癌中腺癌、鳞癌均有 Cyfer21-1 表达,尤其是诊断肺鳞癌的敏感性高于其他病理类型肺癌。SCC 是肺鳞癌较特异的标志物。近年来,CA125 测定在肺癌诊断、治疗和预后的判定中效果较好,目前已为肺癌的肿瘤标志物^[13-17]。相比这 5 种标志物,MIC-1 在早期 NSCLC 和 SCLC 均有升高,是广谱的肺癌标志物,其诊断阳性率甚至优于此 5 种标志物的联合诊断(68.1% vs 53.3%),提示 MIC-1 在早期诊断中具有重要的应用价值。

综上所述,MIC-1 在早期肺癌诊断中有临床应用价值,可能成为比较理想的肺癌诊断及筛查标志物。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Chang S, Dai M, Ren JS, et al. Estimates and prediction on incidence, mortality and prevalence of lung cancer in China in 2008[J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(4):391-394. [昌盛,代敏,任建松,等.中国 2008 年肺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J].中华流行病学杂志,2012,33(4):391-394.]
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1):43-66.
- [4] Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening [J]. N Engl J Med, 2005, 352(26):2714-2720.
- [5] Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 694-705.
- [6] Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(10):4983-4986.
- [7] Koopmann J, Rosenzweig CN, Zhang Z, et al. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9 [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2):442-446.
- [8] Fu C, Wang H, Qi J, et al. Application of serum macrophage inhibitory cytokine-1 in pancreatic cancer [J]. Oncology Progress, 2011, 9(2): 209-213. [付超,王海,齐军,等.胰腺癌患者血清巨噬细胞抑制因子 1 的临床价值研究[J].癌症进展,2011,9(2): 209-213.]
- [9] Kim KK, Lee JJ, Yang Y, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 activates AKT and ERK-1/2 via the transactivation of ErbB2 in human breast and gastric cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(4):704-712.
- [10] Wang XB, Li YF, Tian HM, et al. Development of monoclonal antibody and establishment of detecting system for macrophage inhibitory cytokine-1 [J]. Oncology Progress, 2011, 9(4):361-366. [王小兵,李艳芬,田海梅,等.巨噬细胞抑制因子-1 单克隆抗体的研制及血清检测系统的建立[J].癌症进展,2011,9(4):361-366.]
- [11] Mimeault M, Batra SK. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic function of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer [J]. J Cell Physiol, 2010, 224(3):626-635.
- [12] Fu C, Wang XB, Tian HM, et al. Value of serum MIC-1 level in lung cancer patients [J]. Oncology Progress, 2011, 9(4):384-388. [付超,王小兵,田海梅,等.肺癌患者血清中巨噬细胞抑制因子-1 水平初探[J].癌症进展,2011,9(4):384-388.]
- [13] Wang XB, Fu C, Tian HM, et al. Application of serum macrophage inhibitory cytokine-1 in gastric cancer [J]. Oncology Progress, 2011, 9(4): 379-383. [王小兵,付超,田海梅,等.胃癌患者血清中巨噬细胞抑制因子 1 的临床价值研究[J].癌症进展,2011,9(4):379-383.]
- [14] Nie SW, Lv YG, Yi J. Correlation analysis of lung cancer staging and tumor markers CEA, CA15-3, NSE and CYFRA21-1 [J]. Clin Med Offic, 2012, 40(2): 395-398. [聂书伟,吕勇刚,易军.肺癌临床分期与肿瘤标志物 CEA、CA15-3、NSE 和 CYFRA21-1 相关性分析[J].临床军医杂志,2012,40(2):395-398.]
- [15] Zhang BQ, Ding XY, Wang XY, et al. Clinical value of combined detection of serum tumor markers in patients with lung cancer [J]. Int Lab Med, 2012, 33(4):388-390. [张宝秋,丁湘璇,王雪玉,等.肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(4):388-390.]
- [16] Feng SQ, Hang YJ, Liao CM, et al. Diagnosis value of the lung cancer through analysis the tumor markers of pleural effusion and serum detection with ROC curve [J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(1):127-132. [冯舒琪,黄钰君,廖春森,等.用 ROC 曲线分析胸腔积液和血清肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2013,28(1):127-132.]
- [17] Zhao X, Wang MZ. Clinical utility of serum tumor markers in lung cancer [J]. Chin Lung Cancer, 2011, 14(3):286-291. [赵肖,王孟昭.肺癌血清肿瘤标志物的临床意义[J].中国肺癌,2011,14(3):286-291.]