

- et, 2009, 41(1):95-100.
- [4] Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. The tumor suppressor WTX shuttles to the nucleus and modulates WT1 activity [J]. Proc Natl Acad Sci, 2009, 106(20):8338-8343.
- [5] Huff V. Wilms' tumor genetics: a new UnX-pected twist to the story[J]. Cancer Cell, 2007, 11(2):313-324.
- [6] Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V, et al. Wilmstumor genetics; mutations in WT1, WTX, and CTNBN1 account for only about one-third of tumors[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2008, 47(6):461-470.
- [7] Perotti D, Gamba B, Sardella M, et al. Functional inactivation of the WTX gene is not a frequent event in Wilms' tumors[J]. Oncogene, 2008, 27(33):4625-4632.
- [8] Fukuzawa R, Anaka MR, Weeks RJ, et al. Canonical WNT signalling determines lineage specificity in Wilms tumour [J]. Oncogene, 2009, 28(8):1063-1075.
- [9] Wegert J, Wittmann S, Leuschner I, et al. WTX inactivation is a frequent, but late event in Wilms tumors without apparent clinical impact[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(12):1102-1111.
- [10] Major MB, Camp ND, Berndt JD, et al. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/ $\beta$ -catenin signaling[J]. Science, 2007, 316(5827):1043-1046.
- [11] Huff V. Wilms' tumours; about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2):111-121.
- [12] Huff V. Wilms tumor genetics [J]. Am J Med Genet, 1998, 79(4):260-267.
- [13] Miwa H, Beran M, Saunders, GF. Expression of the Wilms' tumor gene (WT1) in human leukemias[J]. Leukemia, 1992, 1(5):405-409.
- [14] Dobbin E, Graham C, Corrigan PM, et al. Tel/PDGFR $\beta$  induces stem cell differentiation via the Ras/ERK and STAT5 signaling pathways[J]. Exp Hematol, 2009, 37(1):111-121.
- [15] Vicent S, Chen R, Sayles LC, et al. Wilms tumor 1 (WT1) regulates KRAS-driven oncogenesis and senescence in mouse and human models [J]. J Clin Invest, 2010, 120(11):3940-3952.
- [16] Daugherty RL, Gottardi CJ. Phospho-regulation of  $\beta$ -catenin adhesion and signaling functions [J]. Physiology, 2007 (22):303-309.
- [17] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009, 17(1):9-26.
- [18] Heuberger J, Birchmeier W. Interplay of cadherin-mediated cell adhesion and canonical Wnt signaling [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(2):a002915.
- [19] Corbin M, de Reyniès A, Rickman DS, et al. WNT/ $\beta$ -catenin pathway activation in Wilms tumors: a unifying mechanism with multiple entries [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2009, 48(9):816-827.
- [20] Jenkins ZA, Van Kogelenberg M, Morgan T, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis [J]. Nat Genet, 2009, 41(1):95-100.
- [21] Fukuzawa R, Holman SK, Chow CW, et al. WTX mutations can occur both early and late in the pathogenesis of Wilms tumour [J]. Med Genet, 2010, 47(11):791-794.
- [22] Nam J, Kim S, Lee SH, et al. Mutational analysis of WTX Gene in Wnt- $\beta$ -catenin pathway in gastric, colorectal, and hepatocellular carcinomas [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(5):1011-1014.
- [23] Chung NA, Kim MS, Chung YJ, et al. Tumor suppressor WTX gene mutation is jenkin acute luekemias [J]. Leukemia and Lymphoma, 2008, 49(8):1616-1617.

(收稿日期:2011-07-19 修回日期:2011-11-01)

• 综 述 •

## 白细胞介素 6 检测的临床价值

明德松 综述, 苏智军 审校

(福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000)

**关键词:** 白细胞介素 6; 检测; 临床价值

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)05-0504-03

白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是一种具有复杂生理功能的由多种组织细胞产生的细胞因子,与许多临床疾病(如肿瘤、急性胰腺炎、男性不育症、泌尿系统、卒中、重大手术或创伤等)有着广泛的联系。本文就这些疾病中 IL-6 的检测及其临床价值进行综述。

### 1 肿 瘤

血清 IL-6 水平在一些实体肿瘤患者体内会升高,包括胰腺癌、胃癌、肾细胞癌、卵巢癌和肉瘤<sup>[1-10]</sup>,在肿瘤的微环境中,肿瘤细胞并不是 IL-6 水平提高的惟一原因。成纤维细胞、炎

性细胞分泌的 IL-6 可以通过旁分泌机制作用于肿瘤细胞<sup>[1]</sup>,在实体瘤乳腺癌、黑色素瘤、膀胱癌和前列腺癌中,IL-6 通过旁分泌、自分泌刺激肿瘤生长,特别对于肿瘤细胞的入侵潜能有重要作用,肿瘤细胞的这种入侵潜能能在肿瘤转移的早期起关键作用。血清 IL-6 水平与一些实体肿瘤患者的肿瘤诊断、病情(大小、分期、转移、预后)相关。以 7.90 pg/mL 为 IL-6 的临界值诊断肝细胞癌的敏感性为 83.00%,特异性 83.00%,高于 20 ng/mL 为甲胎蛋白(AFP)临界值检测肝细胞癌,其敏感性、特异性分别为 60.8%、71.1%<sup>[2]</sup>。

Vucicevic 等<sup>[3]</sup>评估了口腔鳞状细胞癌患者唾液及血清中 IL-6 的含量,结果显示,口腔鳞癌患者血清中 IL-6 的水平与健康对照组之间差异无统计学意义,口腔肿瘤患者唾液中 IL-6 的水平与健康对照组相比明显提高,提示唾液中高水平的 IL-6 可能来源于局部的肿瘤细胞。John 等<sup>[4]</sup>在口腔鳞癌患者的血清和唾液中均检测到高浓度的 IL-6,并且 IL-6 的水平与患者的性别、年龄、烟酒嗜好无关,表明 IL-6 可以作为口腔鳞癌的生物标记物。

研究发现,卵巢癌患者 IL-6 血清值术前明显高于对照组,术后及化疗后逐渐降低( $P < 0.05$ ),血清中 IL-6 水平与卵巢癌分期呈正相关( $P < 0.05$ )。IL-6、CA125 测定的结果对诊断卵巢癌的敏感性和特异性分别为:81.33%,84.79%;70.66%,79.98%,提示 IL-6、CA125 是卵巢癌定性诊断的良好指标。二者联合检测时,诊断的敏感性为 92.01%,明显优于单项检测( $P < 0.05$ ),对卵巢癌的定性诊断更有意义<sup>[5]</sup>。

对肿瘤患者预后的判断上,在肾细胞癌、胃癌(血清 IL-6  $> 13$  pg/mL)、大肠癌的高浓度血清 IL-6 水平往往预示着肿瘤已到晚期,患者的生存时间短和肿瘤的治疗效果不佳<sup>[6-8]</sup>。

胰腺癌、胰腺炎血清 IL-6 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),胰腺癌肿瘤大于或等于 3.5 cm 血清 IL-6 水平明显高于小于或等于 3.5 cm 组( $P < 0.01$ ),胰腺癌肝转移与血清 IL-6 水平相关( $P < 0.01$ ),术后及化疗后逐渐降低( $P < 0.05$ ),胰腺癌的高浓度血清 IL-6( $> 5.2$  pg/mL)水平往往预示着肿瘤已到晚期,患者的生存时间短和肿瘤的治疗效果不佳<sup>[9-10]</sup>。不可手术组患者的血清 IL-6、癌胚抗原(carcino embryonic antigen,CEA)、CA19-9 的浓度显著高于手术切除组患者的浓度水平。在 2 年观察期内死亡患者的血清 IL-6 和 CEA 浓度明显高于存活时间大于 2 年的患者的血清 IL-6 和 CEA 浓度<sup>[10]</sup>。

有学者测定 42 例肿瘤无转移患者、48 例肿瘤肝转移患者和 50 名健康体检者 IL-6 水平,应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)进行评价,结果:肿瘤肝转移组 IL-6 水平高于对照组和肿瘤无转移组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肿瘤无转移组 IL-6 水平高于对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。IL-6 的受试者工作特征曲线下面积(receiv under curve,AUC)为 0.846,IL-6 的最优截断点约为 12 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 66.7%和 80.6%<sup>[11]</sup>。

## 2 急性胰腺炎

对于 96 例急性腹痛患者采用系统化学发光法测定 IL-6,血清 IL-6 临界值取 11 pg/mL,灵敏度为 1.00,特异度为 0.86,AUC 为 0.925,IL-6 能较好地鉴别诊断重症急性胰腺炎和轻症急性胰腺炎<sup>[12]</sup>。在一篇荟萃分析中,血清 IL-6 AUC 在第 1、2、3 天鉴别诊断重症急性胰腺炎和轻症急性胰腺炎分别为 0.75、0.88 和 0.85<sup>[13]</sup>。

## 3 男性不育症

男性不育症患者精浆 IL-6 含量显著高于正常对照组( $P < 0.05$ )。监测男性不育症患者精浆中 IL-6 在诊断及治疗上有指导意义<sup>[14]</sup>。

## 4 尿 IL-6 与泌尿系炎症

IL-6 也能较好地鉴别下尿路感染和肾盂肾炎,在诊断肾盂肾炎时,血清 IL-6 界定值为 18.00 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 88.00%和 74.00%<sup>[15]</sup>,血清 IL-6 的界定值为 22.00 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 88.00%和 83.00%<sup>[15]</sup>;在小于 1 岁的儿童,尿 IL-6 界定值为 70.00 pg/mg 肌酐,诊断肾盂肾炎的灵敏度和特异度分别为 86.00%和 81.00%。

尿 IL-6 水平动态监测在脓毒症并发急性肾衰竭(acute renal failure,ARF)早期诊断中很有意义,ELISA 法测定尿 IL-6 水平,当以尿 IL-6 升高大于或等于 50%基础值作为诊断界限时,尿 IL-6 用于诊断 ARF 的敏感度和特异度分别为 90.5%和 94.6%。说明尿 IL-6 诊断 ARF 的准确度、敏感度和特异度均高于血肌酐,能够更敏感地反映肾小球滤过率(GFR);以血肌酐升高大于或等于 50%基础值作为 ARF 的诊断标准时,ROC 曲线分析显示尿 IL-6 对 ARF 的诊断准确度高(AUC 为 0.978),说明尿 IL-6 在脓毒症并发 ARF 的诊断时间上较血肌酐更早<sup>[16]</sup>。

## 5 卒中

脑梗死患者早期血清中 IL-6 水平(ng/mL)明显升高,梗死体积 15 cm<sup>3</sup> 以上者血清中 IL-6 水平明显升高[(121.38 ± 41.35)ng/mL, $P < 0.05$ ];50 cm<sup>3</sup> 以上较 15 cm<sup>3</sup> 以上者显著升高[(156.41 ± 44.62)ng/mL, $P < 0.05$ ];100 cm<sup>3</sup> 以上较 50 cm<sup>3</sup> 以上者显著升高[(217.12 ± 48.39)ng/mL, $P < 0.01$ ],即梗死体积越大其水平越高;同等条件下脑梗死患者早期血清中 IL-6 水平越高,预后生活质量越下降( $P < 0.05$ )<sup>[17]</sup>。

将脑出血病情分为轻、中、重型 3 组,各组间细胞因子 IL-6 水平分别为(82.60 ± 11.50)、(102.50 ± 9.20)、(142.60 ± 13.40)ng/mL,死亡组患者血清中 IL-6 水平(136.29 ± 18.27)ng/mL 较存活组均显著升高[(2.88 ± 0.32)ng/mL, $P < 0.05$ ],提示血清 IL-6 水平与脑出血患者的预后密切相关,显著升高预示预后差<sup>[18]</sup>。

## 6 重症合并感染患者预后的评估

40 例重症合并感染患者中 20 例死亡,血清 IL-6 水平(186.20 ± 48.74)pg/mL,较生存病例(117.84 ± 39.36)pg/mL 高( $t = 41.880$ , $P < 0.01$ )。根据 IL-6 不同血清水平及不同的 APACHE II 评分可分别计算出其在重症合并感染组中死亡预后的 AUC,IL-6 为 0.885,APACHE II 评分为 0.778<sup>[19]</sup>。

## 7 胸腹腔积液性质

把漏出液 IL-6 界定值定为 92.20 ng/L,若 IL-6  $< 92.20$  ng/L 判为漏出液;若 IL-6  $> 210.30$  ng/L 判断为渗出液;其余为不确定。IL-6 检测在判断胸腹腔积液性质的敏感度为 96.00%,特异度为 98.00%,准确度为 97.00%<sup>[20]</sup>。而另一篇研究结果报道,IL-6 界定值为 550.00 ng/L,敏感度仅为 55.00%,特异度 82.50%,准确度 68.40%<sup>[21]</sup>。

## 8 重大手术后早期预测重大并发症

重大手术后并发症组 IL-6 高峰在术后 24 h,而无并发症组高峰在术后 12 h,并发症组 9 例中 8 例在术后 6 h 的 IL-6 即达到 300 ng/L 以上,且一直到术后 72 h 仍居高不下,而无并发症组仅 1 例在术后 12 h 达到 300 ng/L,术后 72 h 已接近术前水平。用 IL-6  $\geq 300$  ng/L 预测并发症的发生,其阳性预测值是 88.8%,准确性是 95.7%<sup>[22]</sup>。

## 9 肾移植排斥反应早期诊断

有研究用 ELISA 检测了 34 例肾移植患者及 20 名正常对照者血清 IL-6 水平,肾移植排斥组 IL-6(79.33 ± 37.7)pg/mL 显著高于肾功能稳定组[(20.80 ± 36.90)pg/mL, $P < 0.05$ ]及正常对照组(10 ± 9.13)pg/mL;通过 ROC AUC 分析,第 1 天的 ROC 曲线显示,AUC IL-2R=0.23,AUC IL-6=0.39,AUC IL-10=0.28,AUC CL-IV=0.37,均小于 0.5,其差异无统计学意义,说明在移植后 1~3 d 内这些指标的变化无法反映出是否会出现急性排斥反应。发现 87.50%的患者是在手术后 6~8 d 内发生肾移植排斥的,所以第 7 天的 ROC 曲线较理想,AUC IL-2R=0.98,AUC IL-6=1,AUC IL-10=0.8,AUC CL-

IV=0.4。但由于此时已发生排斥反应,无法达到早期诊断的目的,因此意义不大。从实验可知,第 5 天时,4 项指标均出现不同程度的升高,对早期诊断很有价值。此时发现,AUC IL-6 为 0.98,IL-6 界定值定为 40.00 pg/mL,敏感度为 100.00%,特异度 88.80%,准确度 68.40%<sup>[23]</sup>。IL-6 是监测肾移植早期(第 5 天)排斥反应的最敏感指标。Raasveld 等<sup>[24]</sup>通过对 86 例肾移植患者的研究表明,IL-6 是诊断肾移植急性排斥反应的敏感指标,其敏感性达 84.00%,特异性达 85.00%。

#### 参考文献:

- [1] Hong SH, Ondrey FG, Avis IM, et al. Cyclooxygenase regulates human oropharyngeal carcinomas via the proinflammatory cytokine IL-6: a general role for inflammation [J]. *FASEB J*, 2000, 14(11): 1499-1507.
- [2] 阎涛, 蔡建强. 肝细胞癌肿瘤标记物研究新进展 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2008, 35(9): 704-707.
- [3] Vucicevic BV, Cikes N, Lukac J, et al. Salivary and serum interleukin 6 and basic fibroblast growth factor levels in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *Minerva Stomatol*, 2005, 54(10): 569-573.
- [4] John MA, Li Y, Zhou X, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(8): 929-935.
- [5] 于琳, 光晓燕, 张瑞女. 白细胞介素-6 作为肿瘤标记物在卵巢癌诊治中的意义 [J]. *河北医学*, 2011, 17(6): 751-754.
- [6] Liao WC, Lin JT, Wu CY, et al. Serum interleukin-6 level but not genotype predicts survival after resection in stages II and III gastric carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2): 428-434.
- [7] Nikiteas N, Tzanakis N, Gazouli M, et al. Serum IL-6 TNF- $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients; prognosis implications [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(11): 1639-1643.
- [8] Knüpfer H, Preiss R. Serum interleukin-6 levels in colorectal cancer patients—a summary of published results [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(2): 135-140.
- [9] Ebrahimi B, Tucker SL, Li D, et al. Cytokines in pancreatic carcinoma: correlation with phenotypic characteristics and prognosis [J]. *Cancer*, 2004, 101(12): 2727-2736.
- [10] Mroczko B, Groblewska M, Gryko M, et al. Diagnostic usefulness of serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010(24): 256-261.
- [11] 梁彬, 程大也, 孔虹, 等. 应用 ROC 曲线评价白介素-6 在肿瘤肝转移中的诊断价值 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(3): 196-198.
- [12] 卢忠. 用 ROC 曲线评价 IL-6 早期诊断重症急性胰腺炎的临床价值 [J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20(3): 260-262.
- [13] Aoun E, Chen J, Reighard D, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a analysis [J]. *Pancreatol*, 2009, 9(6): 777-785.
- [14] 吴宏. 男性不育症患者精浆一氧化氮与细胞因子相关性研究 [J]. *中华外科杂志*, 2002, 40(11): 858-859.
- [15] Nanda N, Juthani-Mehta M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection—a systematic review [J]. *Biomark Insights*, 2009, 5(4): 111-121.
- [16] 邢柏, 曾琦, 王日兴, 等. 尿 IL-6 水平监测在脓毒症及急性肾衰竭早期诊断中的意义 [J]. *山东医药*, 2009, 49(9): 79-80.
- [17] 唐淑花, 魏华伟, 姜华, 等. 脑梗死体积与血清 IL-6、TNF- $\alpha$  的关系 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(16): 1791-1792.
- [18] 黄樱, 刘铮, 钟善全. 脑出血患者细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$  含量与病情严重程度及预后的关系 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38(5): 975-976.
- [19] 杨兰辉, 魏宏建, 韩林, 等. ROC 曲线评价 IL-6 对重症感染患者预后的评估价值 [J]. *昆明医学院学报*, 2006, 27(4): 107-110.
- [20] 韦赐秋. 铁蛋白和白细胞介素 6 检测在判断胸腔积液性质中的价值 [J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(28): 55-56.
- [21] 吴家明, 王立敏. 血清及胸腔积液中 ADA、IL-2、IL-6、IL-10 联检对结核性和癌性胸膜炎患者的诊断价值 [J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(2): 97-99.
- [22] 文天夫. 术后早期检测血白细胞介素-6 对预测肝切除后重大并发症发生的价值 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2001, 7(12): 738-739.
- [23] 陈伟, 杨沛, 汪东剑. 应用 ROC 曲线评价 SIL-2R、IL-6、L10、CL-IV 对肾移植排斥反应早期诊断的临床价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(1): 53-55.
- [24] Raasveld MH, Bloemena E, Wilmsink JM, et al. Interleukin-6 and neopterin in renal transplant recipients: a longitudinal study [J]. *Transpl Int*, 1993, 6(2): 89-94.

(收稿日期: 2011-09-21 修回日期: 2011-11-01)

(上接第 496 页)

- [8] 李春辉, 陆兵勋. 颅内压监测中闪光视觉诱发电位 N2 波特点分析及 N2 波潜伏期最佳测量方式的选择 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2004, 21(1): 54-56.
- [9] 周青, 徐如祥, 郭希高, 等. 无创颅内压监测仪应用中的 N2 波的特点 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(40): 8095-8098.
- [10] 李春辉, 陆兵勋, 尹恕, 等. 闪光视觉诱发电位无创监测颅内压的研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2003, 16(5): 263-265.

(收稿日期: 2011-06-17 修回日期: 2011-10-20)