

白细胞介素-33 和血管内皮生长因子 C 在胃癌中的表达及临床意义*

夏兵祥, 李凡, 徐健, 袁振华, 郑苏文, 张业伟[△]

(南京医科大学附属肿瘤医院/江苏省肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所普外科, 南京 210009)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-33(IL-33)和血管内皮生长因子 C(VEGF-C)在胃癌患者组织标本及血清中表达,以及二者与胃癌淋巴结转移的关系。**方法** 分别应用免疫组织化学 SP 法和酶联免疫双抗夹心法(ELISA)检测 98 例胃癌患者和 36 名健康体检者胃黏膜组织标本及血清中 IL-33 和 VEGF-C 水平。**结果** 胃癌组织中 IL-33 和 VEGF-C 的阳性表达率分别为 67.35% 和 74.49%,显著高于正常胃组织(47.22%和 61.11%),比较差异有统计学意义($P<0.01$)。IL-33 和 VEGF-C 表达在不同的肿瘤分化程度、组织浸润、淋巴结转移、远处转移及临床分期期间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。胃癌淋巴结转移患者的 IL-33 和 VEGF-C 的表达阳性率高于未发生淋巴结转移患者($P<0.05$)。胃癌患者血清 IL-33 和 VEGF-C 水平为(50.24±13.08)pg/mL 和(210.73±58.35)pg/mL,高于健康体检者($P<0.05$);淋巴结转移患者血清 IL-33 和 VEGF-C 水平高于未发生淋巴结转移患者,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胃癌患者血清中高水平 IL-33 可能诱导 VEGF-C 分泌,促进胃癌淋巴结转移,可作为评估胃癌预后的重要指标。

[关键词] 胃肿瘤;血管内皮生长因子 C;白细胞介素 33;淋巴结转移

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)15-2056-04

Expression of interleukin-33 and vascular endothelial growth factor-C in gastric cancer and its clinical significance*

Xia Bingxiang, Li Fan, Xu Jian, Yuan Zhenhua, Zheng Suwen, Zhang Yewei[△]

(Department of General Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Jiangsu Provincial Cancer Hospital/Jiangsu Provincial Cancer Research Institute, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of interleukin-33 (IL-33) and vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in gastric cancer tissues and serum, and to explore the relationship between these two indicators and gastric cancer lymph node metastasis. **Methods** The levels of IL-33 and VEGF-C in the tissues of gastric mucosa and serum were detected by immunohistochemical SP method and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 98 patients with gastric cancer and 36 healthy subjects. **Results** The expression rates of IL-33 and VEGF-C in gastric cancer were 67.35% and 74.49%, which were significantly higher than the rates in normal gastric tissue (47.22% and 61.11%). The difference was statistically significant ($P<0.01$). The expression of IL-33 and VEGF-C was correlated with the degree of tumor differentiation, tissue infiltration, lymph node metastasis, distant metastasis and clinical stage ($P<0.05$). The positive rates of IL-33 and VEGF-C in gastric cancer lymph node metastasis group were higher than those in non-lymph node metastasis group ($P<0.05$). The serum concentrations of IL-33 and VEGF-C in patients with gastric cancer were (50.24±13.08)pg/mL and (210.73±58.35)pg/mL, respectively, which were higher than those in healthy control group ($P<0.05$); the expressions of serum concentration of IL-33 and VEGF-C in the cases with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**

High levels of IL-33 in gastric carcinoma patients might induce the secretion of VEGF-C, promote lymph node metastasis, and be applied as an important index of the appraisal to the prognosis of gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; vascular endothelial growth factor C; interleukins 33; lymph node metastasis

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤,病死率居恶性肿瘤的第 2 位^[1]。胃癌患者死亡的主要原因是肿瘤复发和转移,其中最常见转移途径为淋巴结转移。临床上有超过 80% 的进展期胃癌患者出现淋巴结转移,研究证明其是胃癌患者预后不良的独立危险因素^[2]。近年来有关肿瘤侵袭转移的机制研究发现,血管内皮生长因子 C(VEGF-C)与肿瘤的淋巴结转移密切相关^[3-4],同时白细胞介素-33(IL-33)可刺激并诱导白细胞和肥大细胞 VEGF mRNA 表达与 VEGF 蛋白分泌,促进胃癌细胞侵袭和转移^[5]。然而,关于 IL-33、VEGF-C 与肿瘤淋巴结转移

的研究少有报道。因此,本研究通过检测胃癌患者组织标本和血清中 IL-33 和 VEGF-C 表达情况,分析 IL-33 和 VEGF-C 与胃癌淋巴结转移的关系,探讨其在胃癌淋巴结转移中的作用,以及二者表达水平的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在本院接受胃癌根治手术的 98 例胃癌患者(胃癌组)手术切除标本,术前未接受任何放、化疗等。其中男 50 例,女 48 例;年龄 42.0~

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(61371066);江苏省医学重点人才资助项目(RC2011090);江苏省重点研发计划(社会发展-面上项目)(BE2015720);江苏省六大高峰人才项目(WSW-041)。作者简介:夏兵祥(1988—),住院医师,在读硕士,主要从事普外肿瘤基础与临床研究方面研究。△ 通信作者, E-mail: zhangyewei@njmu.edu.cn。

86.0 岁,中位年龄 60.8 岁;肿瘤直径 1.0~10.0 cm,中位直径 4.6 cm,所有标本经病理学证实为胃癌。根据 WHO(2010 年)胃癌组织学分类标准^[6],管状腺癌(高、中分化)35 例,低分化腺癌 40 例,黏液腺癌 14 例,印戒细胞癌 9 例;根据国际抗癌联盟(UICC)胃癌 TNM 分期标准^[6],I 期 20 例,II 期 27 例,III 期 38 例,IV 期 13 例;早期胃癌 16 例,进展期胃癌 82 例;有淋巴结转移 76 例;有远处转移 16 例。另选取同期 36 名在本院门诊体检的健康人,胃镜下取正常胃黏膜组织为对照组,均知情同意,自愿参与。本研究经过南京医科大学伦理委员会批准,批准编号(2011)132 号。

纳入标准:经病理诊断为胃癌,年龄、性别不限,入院行 D2 淋巴结清扫的胃切除术患者。**排除标准:**合并严重心脑血管疾病;合并多种肿瘤病史;外科手术前接受放疗、化疗、靶向药物治疗等其他治疗手段;有研究者认为影响预后、评估及难以完成临床观察的其他严重疾病或残疾。

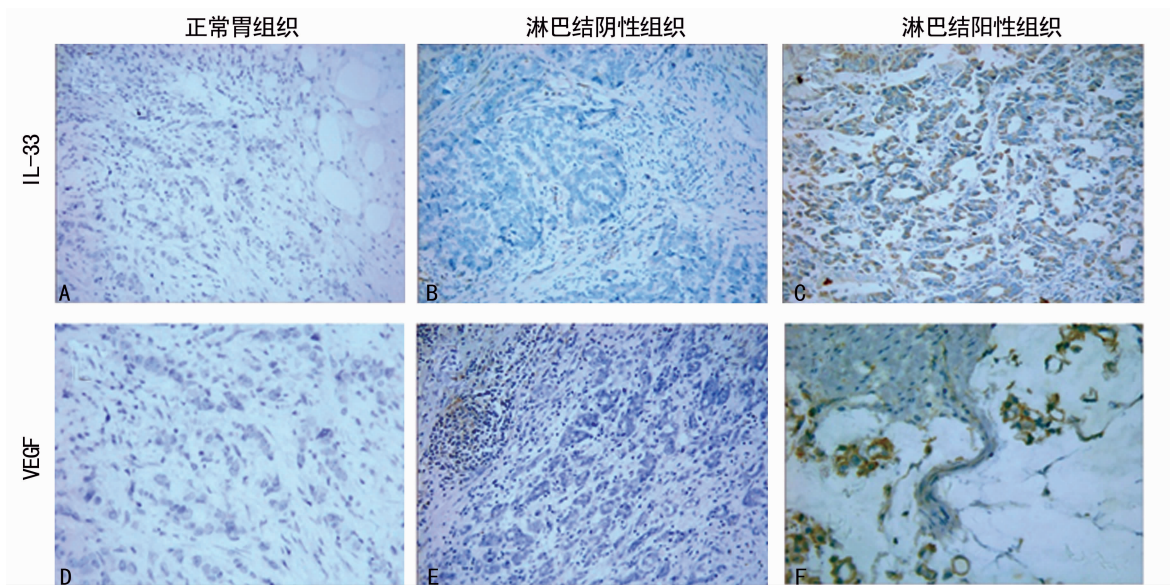
1.2 方法 胃癌组患者于术前 3 d 采集清晨空腹静脉血 2 mL,对照组采集 1 次空腹静脉血 2 mL,采血后静置离心(1 000 r/min,10 min),分离血清,置 20 °C 保存待测。所有组织标本均经 10% 甲醛固定 24 h,行常规石蜡包埋,连续切取 4 μm 厚的切片,采用免疫组织化学 SP 法染色,具体步骤按说明书进行。每批染色过程中均设磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗的阴性对照组。以细胞质呈清晰的棕黄色颗粒且其染色强度高于背景非特异染色者为阳性细胞。由两位经验丰富的病理科医生在相同条件下观察,正常胃组织计数细胞(500)中的阳性细

胞数,以百分率表示。无阳性反应细胞或阳性反应细胞数小于 10% 者为阴性,阳性反应细胞数大于或等于 10% 者为阳性。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IL-33 和 VEGF-C 浓度,免疫组织化学染色 SP 法检测 IL-33 和 VEGF-C 在胃癌中的表达情况。人 IL-33 和人 VEGF-C ELISA 试剂盒均购自上海润裕生物科技有限公司,兔抗人 IL-33 和 VEGF-C 多克隆抗体及 S-P 试剂盒均购自 Dako 公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较采用 *t* 检验,IL-33 和 VEGF-C 表达与胃癌患者临床资料之间的相关性采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IL-33 和 VEGF-C 在胃癌组织及正常胃组织中的表达 光镜下正常胃黏膜上皮细胞质中 IL-33 和 VEGF-C 染色弱或呈阴性。胃癌组织细胞内 IL-33 和 VEGF-C 呈弥漫性或簇状分布的棕黄色颗粒,瘤间质中有时可见 IL-33 和 VEGF-C 呈簇状的浅棕色染色,瘤旁正常胃黏膜中少见 IL-33 和 VEGF-C 染色。低分化腺癌中 IL-33 和 VEGF-C 染色程度较高、中分化腺癌略深(图 1)。IL-33 和 VEGF-C 在正常胃组织和进展期胃癌及淋巴结阳性组胃癌间的表达有统计学意义($P<0.05$);早期胃癌及淋巴结阴性组胃癌与正常胃组织间表达比较差异无统计学意义($P>0.05$);早期胃癌和进展期胃癌,淋巴结无转移组和淋巴结转移组胃癌中 IL-33 和 VEGF-C 表达比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1~3。



A~E:SP 法(×100);F:SP 法(×400)。

图 1 IL-33 与 VEGF-C 在胃癌组织及正常胃组织中的表达

表 1 IL-33 和 VEGF-C 在胃癌组织及正常胃组织中的表达[n(%)]

组别	n	IL-33		P	VEGF-C		P
		阴性	阳性		阴性	阳性	
正常胃组织	36	19(52.78)	17(47.22)	0.035	14(38.89)	22(61.11)	0.012
胃癌组织	98	32(32.65)	66(67.35)		25(25.51)	73(74.49)	

2.2 IL-33 和 VEGF-C 表达与胃癌临床病理指标之间的关系 IL-33 和 VEGF-C 表达与胃癌患者性别、年龄、肿瘤位置和大小无相关性($P>0.05$),但与肿瘤分化程度、组织浸润、淋巴结转移、远处转移及 UICC 分期有相关性($P<0.05$)。肿瘤分化程度越低、组织浸润越严重、UICC 分期越晚,IL-33 和 VEGF-C 水平越高($P<0.05$);有淋巴结转移的胃癌 IL-33 和 VEGF-C 水平显著高于无淋巴结转移者($P<0.05$);有远处转移的胃癌中 IL-33 和 VEGF-C 水平明显高于无远处转移者

($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 IL-33 和 VEGF-C 表达与胃癌分期的关系 [$n(\%)$]

胃癌分期	n	IL-33		P	VEGF-C		P
		阴性	阳性		阴性	阳性	
早期	25	12(48.00)	13(52.00)	0.015	9(36.00)	16(64.00)	0.019
进展期	73	20(27.40)	53(72.60)		16(21.92)	57(78.08)	

表 3 IL-33 和 VEGF-C 表达与胃癌淋巴结转移的关系 [$n(\%)$]

淋巴结转移	n	IL-33		P	VEGF-C		P
		阴性	阳性		阴性	阳性	
无	22	10(45.45)	12(54.55)	0.044	8(36.36)	14(63.64)	0.028
有	76	22(28.95)	54(71.05)		17(22.37)	59(77.63)	

表 4 IL-33 和 VEGF-C 表达与胃癌临床病理指标之间的关系 [$n(\%)$]

临床病理指标	n	IL-33 阳性	P	VEGF-C 阳性	P
性别			0.264		0.490
女	48	31(64.58)		35(72.92)	
男	50	35(70.00)		38(76.00)	
年龄(岁)			0.807		0.242
<55	42	28(66.67)		30(71.43)	
≥55	56	38(67.86)		43(76.79)	
肿瘤位置			0.414		0.344
胃底、体	27	19(70.37)		21(77.78)	
胃窦、幽门	71	47(66.20)		52(73.24)	
肿瘤大小(cm)			0.223		0.668
<5	57	37(64.91)		42(73.68)	
≥5	41	29(70.73)		31(75.61)	
分化程度			0.009		0.023
高、中分化	45	27(60.00)		31(68.89)	
低分化	53	39(73.58)		42(79.25)	
组织浸润(T)			0.028		0.037
Tis~T2	34	20(58.82)		23(67.65)	
T3~T4	64	46(71.88)		50(78.13)	
淋巴结转移(N)			0.044		0.028
无	22	12(54.55)		14(63.64)	
有	76	54(71.05)		59(77.63)	
远处转移(M)			0.004		0.001
无	87	57(65.52)		63(72.41)	
有	11	9(81.82)		10(90.91)	
UICC 分期			0.030		0.006
I~II	47	29(61.70)		32(68.18)	
III~IV	51	37(72.55)		41(80.39)	

2.3 胃癌组织标本中 IL-33 和 VEGF-C 表达情况的相关性

98 例胃癌组织标本中 IL-33 和 VEGF-C 共阳性为 54 例, 66 例 IL-33 阳性患者中 VEGF-C 阳性率为 81.82%, 32 例 IL-33 阴性患者中 VEGF-C 阳性率为 59.38%, 二者表达水平呈正相关 (tau-b 等级相关系数 Kendall's tau-b=0.241, $P=0.025$)。

2.4 胃癌组与对照组间血清 IL-33 和 VEGF-C 浓度的比较

98 例胃癌患者血清 IL-33 和 VEGF-C 水平分别为 (50.24 ± 13.08) pg/mL 和 (210.73 ± 58.35) pg/mL, 与对照组血清 IL-33 和 VEGF-C 水平 [(26.38 ± 9.10) pg/mL 和 (82.26 ± 35.79) pg/mL] 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.5 胃癌患者血清 IL-33 和 VEGF-C 水平与胃癌淋巴结转移的关系 本研究 98 例胃癌患者中, 76 例患者经组织病理学证实有淋巴结转移, 22 例未发生淋巴结转移。淋巴结转阴性患者血清 IL-33 水平和 VEGF-C 水平分别为 (38.37 ± 7.45) pg/mL 和 (157.97 ± 34.66) pg/mL, 较健康人 [IL-33: (26.38 ± 9.10) pg/mL, VEGF-C: (82.26 ± 35.79) pg/mL] 有升高趋势, 但比较差异无统计学意义 ($P=0.427, 0.734$)。淋巴结转阳性患者血清 IL-33 和 VEGF-C 水平分别为 (50.24 ± 13.08) pg/mL 和 (226.00 ± 54.91) pg/mL, 较健康人和淋巴结阴性患者明显升高, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

胃癌作为消化道最常见的恶性肿瘤, 已严重威胁到人类健康。但胃癌的发生与转移是一个涉及多步骤、多因素的复杂过程, 有关其复发转移机制尚不明确, 持续存在的慢性炎症刺激在胃癌的发生、发展及促进肿瘤复发、转移过程中发挥重要作用。IL-33 具有抑制和(或)促进炎症反应的双重生理效应^[7-8], 在炎症、肿瘤等多种疾病中发挥重要的调控作用^[9-10]。VEGF-C 可诱导肿瘤中心部位新生淋巴管生成^[11-12], 并在早期胃癌中均有高表达, 与肿瘤浸润和淋巴结转移显著相关^[13-15]。

近年来研究表明, IL-33 可通过致癌抑制因子 2-细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ST2-ERK1/2) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路促进胃癌细胞侵袭和转移^[16], 体内 IL-33 及其受体 ST2 表达水平的变化对胃癌等恶性肿瘤患者的病情进展、诊断及预后具有重要的参考价值^[17-20]。本研究发现胃癌患者血清及组织标本中 IL-33 表达水平明显高于健康人, 而且其升高程度与胃癌的恶性程度呈正相关, 这进一步证实 IL-33 与胃癌的侵袭和转移密切相关。

VEGF-C 是血管内皮生长因子家族最强的促血管生成因子之一, 其主要通过刺激新生血管生成, 促进血管内皮细胞增生和迁移, 增加微血管通透性及促进细胞外基质的降解等途径促进肿瘤血管生成、浸润及转移^[21-22]。诸多研究发现, VEGF-C 在胃癌组织中高表达, 其表达程度与淋巴结转移、淋巴管浸润、静脉浸润及肿瘤浸润生长方式、患者预后呈显著相关性^[23-26]。本研究结果与其一致, VEGF-C 在胃癌组织及血清标本中表达水平明显高于健康人, 并且胃癌患者血清 VEGF-C 浓度与淋巴结转移、病理分期及分化程度等密切相关, 表明 VEGF-C 可作为反映胃癌侵袭转移能力的重要指标。

血管生成是许多生理和病理过程的基本事件之一, 其中病理性血管生成是肿瘤形成、增殖与转移的关键环节^[27-28]。血管生成是一个涉及微血管结构和功能上一系列变化的复杂过程, 与多种生长因子相关, 如细胞因子、促血管生成因子、黏附分子等^[29]。IL-33 能诱导内皮细胞增生、迁移和组织分化, 从而促进新生血管生成^[30], 同时还与上皮细胞浸润密切相关, 参

与肿瘤的发生和发展^[31]。

综上所述,胃癌组织及血清中 IL-33 和 VEGF-C 表达水平升高,二者之间存在正相关,并与胃癌的恶性进展、淋巴结转移等生物学行为有关,提示 IL-33 参与肿瘤新生血管的形成及肿瘤的浸润和转移,可能成为胃癌靶向治疗的潜在靶点之一。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Degiuli M, Borasi A, Forchino F, et al. Lymph-nodal ratio in gastric cancer staging system[J]. *Minerva Chir*, 2011, 66(3): 177-182.
- [3] Yang LP, Fu LC, Guo H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C correlates with lymphatic vessel density and prognosis in human gastroesophageal junction carcinoma[J]. *Onkologie*, 2012, 35(3): 88-93.
- [4] Dai Y, Jiang J, Wang Y, et al. The correlation and clinical implication of VEGF-C expression in microvascular density and lymph node metastasis of gastric carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5741-5747.
- [5] Yamashita K, Hosoda K, Ema A, et al. Lymph node ratio as a novel and simple prognostic factor in advanced gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(9): 1253-1260.
- [6] Li ZS, Li Q. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2011, 40(5): 351-354.
- [7] Sattler S, Smits HH, Xu D, et al. The evolutionary role of the IL-33/ST2 system in host immune defence[J]. *Archi Immunol Ther Exp(Warsz)*, 2013, 61(2): 107-117.
- [8] Yang Q, Li G, Zhu Y, et al. IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8⁺ T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(11): 3351-3360.
- [9] Gangemi S, Allegra A, Profita M, et al. Decreased plasma levels of IL-33 could contribute to the altered function of Th2 lymphocytes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia [J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(3): 212-213.
- [10] Pichery M, Mirey E, Mercier P, et al. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues; in situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain[J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3488-3495.
- [11] Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1): 69-79.
- [12] Yonemura Y, Endo Y, Tabata K, et al. Role of VEGF-C and VEGF-D in lymphangiogenesis in gastric cancer[J]. *Intern J Clin Oncology*, 2005, 10(5): 318-327.
- [13] Gretschel S, Astrosini C, Vieth M, et al. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(6): 642-647.
- [14] Miyamoto N, Yamamoto H, Taniguchi H, et al. Differential expression of angiogenesis-related genes in human gastric cancers with and those without high-frequency microsatellite instability[J]. *Cancer Lett*, 2007, 254(1): 42-53.
- [15] Onogawa S, Kitadai Y, Amioka T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D in early gastric carcinoma: correlation with clinicopathological parameters[J]. *Cancer Lett*, 2005, 226(1): 85-90.
- [16] Yu XX, Hu Z, Shen X, et al. IL-33 Promotes gastric cancer cell invasion and migration via ST2-ERK1/2 pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5): 1265-1272.
- [17] Bergis D, Kassis V, Ranglack A, et al. High serum levels of the interleukin-33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(3): 311-318.
- [18] Hu LA, Fu Y, Zhang DN, et al. Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non-small cell lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4): 2563-2566.
- [19] Ye XL, Zhao YR, Weng GB, et al. IL-33-induced JNK pathway activation confers gastric cancer chemotherapy resistance[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2746-2752.
- [20] Tong X, Barbour M, Hou K, et al. Interleukin-33 predicts poor prognosis and promotes ovarian cancer cell growth and metastasis through regulating ERK and JNK signaling pathways[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(1): 113-125.
- [21] Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, et al. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(4): 373-382.
- [22] Lal G, Hashimi S, Smith BJ, et al. Extracellular matrix 1 (ECM1) expression is a novel prognostic marker for poor long-term survival in breast cancer: a hospital-based cohort study in Iowa [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8): 2280-2287.
- [23] Sun L, Duan J, Jiang Y, et al. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulates vascular endothelial growth factor-C/D to promote lymphangiogenesis in human gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1): 242-253.
- [24] Zhang J, Zhu Z, Sun Z, et al. Survivin gene expression increases gastric cancer cell lymphatic metastasis by upregulating vascular endothelial growth factor-C expression levels[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(2): 600-606.
- [25] Wang L, Li HG, Wen JM, et al. Expression of CD44v3, erythropoietin and VEGF-C in gastric adenocarcinomas: correlations with clinicopathological features[J]. *Tumori*, 2014, 100(3): 321-327.
- [26] Ikeda K, Oki E, Saeki H, et al. Intratumoral lymphangiogenesis and prognostic significance of VEGFC expression in gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(8): 3911-3915.

患者的 PCA 特征谱。本研究通过血清 4 项标志物建立二维 PCA 模型,较好地揭示了胃癌患者、胃良性疾病患者和健康对照个体的空间分布特征,有助于后续建模分析。决策树分析是一类在医学诊断中常用的非线性数据挖掘方法,利用概率原理寻找最优分类节点,具有简单、分类速度快,适合处理大样本数据等优点^[14]。王辉等^[15]以血清 CEA、甲胎蛋白(AFP)、CA125、CA19-9 和 CA50 建立了胃癌-健康对照和胃癌-胃良性疾病的决策树模型,该模型的诊断准确率均优于联合诊断试验和传统的 Logistic 回归分析。决策树因其输出结果易于理解和解释,而被广泛应用于各个领域,但随着样本量增加和测定指标增多,决策的准确性也会受影响^[16]。采用 PCA 对测定变量进行综合再建立 PCA-决策树模型能减少预测模型的输入量,消除数据间的干扰,提高诊断的准确率^[17]。本研究中,PCA-决策树的交叉验证风险更低,诊断和预测准确率优于决策树模型和传统的 Fisher 判别分析,故 PCA-决策树更有助于胃癌的诊断和预测分析。

由于海量医学信息不断产生,对比分析不同数据模型能更好地挖掘有价值的临床信息。本研究建立了胃癌的 PCA-决策树模型并与传统的决策树和 Fisher 判别分析模型对比分析,取得了较好的诊断和预测效果。PCA-决策树分析为胃癌的辅助诊断和预测分析提供了一种新思路。

参考文献

- [1] Zong L, Abe M, Seto Y, et al. The challenge of screening for early gastric cancer in China[J]. *Lancet*, 2016, 388(10060):2606-2606.
- [2] 彭鹏,吴春晓,龚杨明,等.上海人群胃癌生存率研究[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(5):414-420.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [4] 薛雯娟,康艳.肿瘤标志物在胃癌早期诊断中的应用价值[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(3):393-395.
- [5] 王胜,单绿虎,束新华.血清胃蛋白酶原及 CA199、CA242、CEA 联合检测在胃癌早期诊断中的价值[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(4):646-648.
- [6] Liu H, Liu R, Zhou XY. A system for tumor heterogeneity evaluation and diagnosis based on tumor markers measured routinely in the laboratory [J]. *Clin Biochem*, 2015,

48(18):1241-1245.

- [7] Yin LK, Sun XQ, Mou DZ. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9 and TSGF in the diagnosis of gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2015, 16(9):3867-3870.
- [8] Virgilio E, Giarnieri E, Montagnini M, et al. Analyzing gastric lavage of gastric cancer patients: a prospective observational study on cytopathology and determination of intragastric CEA, CA19-9, CA72-4 and CA50 [J]. *Acta cytologica*, 2016, 60(2):161-166.
- [9] Gwak HK, Lee JH, park SG. Preliminary evaluation of clinical utility of CYFRA21-1, CA72-4, NSE, CA19-9 and CEA in stomach cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(12):4933-4938.
- [10] Tian SB, Yu JC, Kang WM, et al. Combined detection of CEA, CA19-9, CA242 and CA50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2014, 15(15):6295-6300.
- [11] 王飒,盛萍,姚蓝,等.维药多伞阿魏体外抗胃癌活性部位 GC-MS 指纹图谱的研究[J]. *中草药*, 2016, 46(19):2874-2879.
- [12] 王巍,潘志峰,唐伟跃,等.胃癌患者血红蛋白的表面增强拉曼光谱分析[J]. *光谱学与光谱分析*, 2016, 36(8):1178-1184.
- [13] 陶海燕,李鹏,周萍,等.内镜下胃溃疡性病变更鉴别诊断的数学模型[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(3):180-186.
- [14] Wang XQ, Liu Z, Lv WP, et al. Safety validation of decision trees for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(31):9394-9402.
- [15] 王辉,黄钢.肿瘤标志物检测结合支持向量机模型在胃癌诊断中的应用[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(2):87-89.
- [16] 张棣,曹健.面向大数据分析的决策树算法[J]. *计算机科学*, 2016, 43(6):374-379.
- [17] 孔喜梅,木拉提·哈密提,严传波,等.基于 PCA 和 C4.5 决策树的新疆哈萨克族食管癌图像鉴别研究[J]. *科技通报*, 2016, 32(9):52-57.

(收稿日期:2016-11-20 修回日期:2017-01-10)

(上接第 2059 页)

- [27] Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(2):237-268.
- [28] Gasparini G, Toi M, Biganzoli E, et al. Thrombospondin-1 and -2 in node-negative breast cancer: correlation with angiogenic factors, p53, cathepsin D, hormone receptors and prognosis[J]. *Oncology*, 2001, 60(1):72-80.
- [29] Deban L, Correale C, Vetrano S, et al. Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: a

Jack of all trades[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(6):1457-1466.

- [30] Choi YS, Choi HJ, Min JK, et al. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production[J]. *Blood*, 2009, 114(14):3117-3126.
- [31] Sundlisæter E, Edelman RJ, Hol J, et al. The alarmin IL-33 is a notch target in quiescent endothelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(3):1099-1111.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-10)