

结直肠癌患者手术前后血清中 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平变化及其临床意义

郑伦和¹ 郑剑波¹ 殷海燕¹

【摘要】 目的:探索结直肠癌患者手术前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)表达水平的变化及其临床意义。**方法:**对75例试验组结直肠癌患者和对照组43例健康体检者分别采用硝酸还原法及双抗夹心ELISA法检测手术前及手术7d后NO及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6表达水平,比较2组结果变化,同时对手术前后的检测指标作相关性分析。**结果:**结直肠癌患者手术前血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6浓度明显高于正常对照组($P < 0.05$),而NO浓度明显低于正常对照组($P < 0.05$),手术治疗后7d, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6血清含量明显降低($P < 0.05$),而NO含量恢复正常水平。手术前后TNF- α 与IL-6、NO、IL-1 β 及NO与IL-6、IL-1 β 均无相关性,而IL-1 β 与IL-6之间呈明显的正相关。**结论:**血清中TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6浓度与结直肠癌密切相关,可作为结直肠癌诊断及手术治疗新的参考指标。

【关键词】 结直肠癌;肿瘤坏死因子- α ;一氧化氮;白细胞介素-1 β ;白细胞介素-6

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2016.04.007

【中图分类号】 R735.3 **【文献标志码】** A

Pre and post-operative changes and its clinical significance of levels of TNF- α , NO, IL-1 β and IL-6 in patients with colorectal cancer

ZHENG Lunhe ZHENG Jianbo YIN Haiyan

(The People's Hospital of Yingshan, Yingshan, 438700, China)

Abstract Objective: To explore the pre and post-operative changes and its clinical significance of the levels of TNF- α , NO, IL-1 β and IL-6 in the patients with colorectal cancer. **Method:** The levels of NO and TNF- α , IL-1 β , IL-6 in 75 colorectal cancer patients and control group were detected by nitrate reduction and double-antibody sandwich ELISA, and the results were compared. **Result:** In preoperative colorectal cancer patients, the levels of serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 were significantly higher than those in controls ($P < 0.05$), while the NO level was significantly lower ($P < 0.05$). Seven days after operation, the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 were lower than those before ($P < 0.05$), and the NO level returned to normal. **Conclusion:** TNF- α , NO, IL-1 β and IL-6 might play important roles in colorectal cancer, and they may provide new reference for colorectal cancer early diagnosis.

Key words colorectal cancer; TNF- α ; NO; IL-1 β ; IL-6

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,其

¹英山县人民医院检验科(湖北英山,438700)

发生发展是一个多因素共同作用的多步骤、多途径的复杂过程^[1]。近年来,以手术为主的治疗方法显著的提高了结直肠癌的临床疗效,但是患者的5年

准,这样增加了报废率。卫生部血液标准专业委员会建议将血液筛查的血清ALT男性临界值调整为 ≤ 50 U/L,这样可以减少血液不必要的浪费并且不会对血液安全造成影响。本研究结果表明,如果按照男性血清ALT ≤ 50 U/L的标准,可将不合格率降低至原来的50%以下,同时再加强ALT快速筛查,可明显降低血液的报废,但对于按照不同性别选用不同的参考标准,由于实验室软件看不到献血者的相关信息,实施有一定难度。建议实验室增加实验室信息管理系统与血站信息管理系统的信息对接,可以共享献血者的相关信息而选用不同的参考范围,确保血液质量安全,减少血液的报废。

参考文献

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:406-410.
- [2] 王霞,苏月,魏佳,等.在不同人群中进行献血前谷丙转氨酶快速筛查的意义[J].临床血液学杂志,2014,27(2):141-142.
- [3] 何子毅,邹文涛,王德文,等.ALT单项检测不合格献血者追踪调查分析[J].中国输血杂志,2009,22(4):296-298.
- [4] 何亚琴,徐立,何晨峰.2009~2011年常州地区无偿献血者血液检测结果分析[J].临床血液学杂志,2013,26(2):107-108.

(收稿日期:2015-06-10)

总生存率仍不高,转移和复发是其主要的死亡原因^[2]。因此早期诊断对结直肠癌的治疗及预后具有重要的临床意义。肿瘤标志物检测是癌症筛查及肿瘤的早期诊断中常用的检测项目,但是传统的实验室指标如癌胚抗原(CEA)、糖抗原 199(CA199)等,特异性差、灵敏度低,已不能满足临床需要^[3]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)最早因其肿瘤杀伤作用而得名,有研究表明,持续少量的 TNF- α 可以通过促进血管生成,调节炎症反应、激活原癌基因等多种机制促进肿瘤细胞增殖、分化和转移^[4]。白细胞介素-6(IL-6)是一种具有广泛生物学活性的效应细胞因子,主要由活化的 T、B 淋巴细胞、巨噬细胞等细胞产生,但肿瘤细胞自身也能分泌 IL-6,对肿瘤的发生、增殖、转移和侵袭有重要的调节作用^[5]。白细胞介素-1 β (IL-1 β)能协同活化 T、B 淋巴细胞,促进 TNF- α 和 IL-6 的产生。而一氧化氮(NO)具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用,在肿瘤的转移和复发过程中发挥重要作用^[1]。本试验通过测定结直肠癌患者术前术后血清中 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平的变化,为结直肠癌的诊断提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集我院 2014-01—2015-01 经手术及病理检测确诊的结直肠癌住院患者 75 例,作为试验组,其中男 42 例,女 33 例;年龄 38~82 岁,中位年龄 63 岁;直肠癌 38 例,结肠癌 35 例,直肠-结肠癌 2 例。同时随机从我院体检中心抽取体检合格者 43 例为对照组,其中对照组受检者肝肾功能均正常,且直系亲属均无肿瘤病史。所有患者手术前均未经放、化疗,分别于术前及术后 7 d 采集实验组患者空腹静脉血 2 ml,3 800 r/min,离心 10 min 后,取血清置于-80℃低温冰箱保存待测。

1.2 方法

TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 采用双抗夹心酶联免疫吸附试验的方法检测,试剂盒购自上海巧伊生物科技有限公司;NO 采用硝酸还原法检测,试剂盒购自

南京建成生物工程研究所。所有操作均严格按说明书进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验及方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

试验组术前肿瘤标志物 AFP、CEA、CA125、CA153 及 CA199 与正常对照组比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);参照临床肿瘤标志物的参考范围,75 例结直肠癌患者中上述肿瘤标志物的阳性率分别为 1.5%(1/66)、20.0%(15/75)、9.3%(7/75)、3.0%(1/33)、20.0%(15/75),2 组一般情况见表 1。

表 1 试验组术前与正常对照组一般情况 $\bar{x} \pm s$

项目	试验组	对照组
年龄/岁	61.89±11.67	58.32±8.91
男/女/例	42/33	28/15
常规检测		
RBC	4.21±0.66	4.77±0.41
WBC	6.08±1.73	6.39±1.88
肿瘤标志物检测		
AFP	2.79±1.33	3.10±1.73
CEA	11.93±44.09	2.02±1.16
CA125	16.22±25.66	11.56±5.70
CA153	10.23±11.81	9.39±3.96
CA199	361.82±2769.63	19.43±73.45

试验组术前 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 血清浓度均高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);NO 浓度明显低于正常对照组($P < 0.05$)。试验组术后(手术治疗 7 d),TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的浓度显著降低($P < 0.05$),而 NO 的浓度显著升高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 试验组患者手术前后 TNF- α 、NO、IL-1 β 和 IL-6 表达水平

时间	TNF- α /(pg·ml ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·ml ⁻¹)	IL-6/(pg·ml ⁻¹)
试验组				
术前	19.45 ± 4.09 ¹⁾²⁾	27.5 ± 5.5 ¹⁾²⁾	3.91 ± 0.25 ¹⁾²⁾	15.93 ± 1.00 ¹⁾²⁾
术后	12.31 ± 3.89	57.4 ± 6.2	1.41 ± 0.33	9.30 ± 2.11
对照组	10.21 ± 3.22	60.4 ± 8.9	1.50 ± 0.63	7.49 ± 4.02

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与试验组术后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

试验组术前、术后和正常对照组中,TNF- α 与 IL-6、NO、IL-1 β 及 NO 与 IL-6、IL-1 β 均无相关性,而 IL-1 β 与 IL-6 之间呈明显的正相关关系。

3 讨论

近年来,随着经济的发展和人民生活方式的改变,结直肠癌在我国的发病率不断升高,成为严重威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一^[6]。结直肠

癌的发生、发展与慢性炎症有着密切的关系,并越来越受到关注^[7]。目前,结直肠最主要的治疗方法仍是外科手术、新辅助放疗和化疗,但根治性切除术后仍有 40%~50% 的患者复发或转移,造成预后差、病死率居高不下。所以早发现早治疗对于提高结直肠癌的治疗效果及改善预后有着极其重要的作用。本试验从炎症因子入手,探索 TNF- α 、NO、IL-1 β 和 IL-6 在结直肠癌患者术前术后表达水平的变化,为结直肠癌的早期诊断提供新的参考。

虽然炎症参与结直肠癌的发生发展,但其作用机制仍不明确。IL-1 β 是第一个被发现的白细胞介素,其主要功能是作为内源性致热源参与炎症反应。随着近年来炎症与肿瘤之间相关性越来越明显,越来越多的研究表明,IL-1 β 与肿瘤的关系也十分密切,在肿瘤的发生及转移过程中发挥着重要作用^[8]。Hsu 等^[9]在结直肠癌小鼠模型中,发现 IL-1 β 和 IL-6 在肿瘤间质血管中表达率高;也有研究发现低浓度的 IL-6 可以增加结直肠癌细胞对基底膜的浸润,高浓度的 IL-6 可以增强 SW-480 癌细胞的趋化和侵袭;王建升等^[10]研究表明结直肠癌外周血 IL-1 β 和 IL-6 均增高,并通过调节 Tc17 细胞的分化而调控结直肠癌的进展。本试验结果显示,结直肠癌患者术前 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达水平均高于健康对照人群。这与之前的研究报道相一致^[9]。手术后 IL-1 β 和 IL-6 血清浓度下降到与正常人群同一水平,与术前组有明显的统计学差异 ($P < 0.05$)。在相关性分析中,术前组、术后组和正常组中,TNF- α 与 IL-6、TNF- α 与 IL-1 β 均没有相关性 ($P > 0.05$),而 IL-1 β 与 IL-6 之间呈明显的正相关关系 ($P < 0.05$)。提示 IL-1 β 和 IL-6 在结直肠癌的发生发展过程中可能起协同作用。

NO 为内皮源舒张因子的主要活性成分,在机体防御感染、修复损伤和对抗肿瘤过程中发挥重要作用^[11]。NO 对肿瘤具有双重作用,研究发现,机体高浓度的 NO 不仅能直接杀伤肿瘤,而且还能通过活化巨噬细胞从而发挥抗肿瘤效应。而 NO 浓度降低对肿瘤内部血管内皮细胞的增殖、迁移及血管重建以形成新生血管,增加血管通透性和肿瘤内血流量,维持肿瘤生长及转移起着重要作用。本实验结果显示,结直肠癌患者血清中 NO 含量明显低于正常对照组,而在手术治疗 7 d 后,NO 的含量恢复正常水平,提示 NO 的含量与结直肠癌的发生发

展密切相关,并且与手术预后相关。

综上所述,结直肠癌的早期诊断对提高其治疗效果、改善预后有着重要作用,但目前临床上常用的肿瘤标志物 CEA、CA199 等因其灵敏度低、特异性差,而不能满足临床早期诊断的需要。本文通过检测结直肠癌患者术前术后 TNF- α 、NO、IL-1 β 和 IL-6 表达水平的变化,同时将其与正常对照组相比,发现 TNF- α 、NO、IL-1 β 和 IL-6 的表达与结直肠癌密切相关,但值得一提的是,TNF- α 、NO、IL-1 β 和 IL-6 是否能作为结直肠癌的肿瘤标志物,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 田雅军,王立君. 结直肠癌中血管内皮生长因子和一氧化氮表达及其临床意义[J]. 临床研究, 2013, 10(2): 46-50.
- [2] 张利忠,周建平. 结直肠癌的新辅助化疗[J]. 长治医学学报, 2014, 28(2): 157-160.
- [3] 戚文娟,田雪娇. 代谢组学在结直肠癌中的研究进展[J]. 医学与哲学, 2013, 34(6B): 62-64.
- [4] Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2011, 120: 1356-1362.
- [5] Ankathatti Munegowda M, Deng Y, Mulligan SJ, et al. Th17 and Th17-stimulated CD8 + T cells play a distinct role in Th17-induced preventive and therapeutic antitumor immunity[J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60: 1473-84.
- [6] 王振宁. 结直肠癌 TNM 分期的现状及发展方向[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2015, (1): 5-7.
- [7] 陆君阳,于健春. 肥胖、炎症与结直肠癌的关系研究进展[J]. 中华医学杂志, 2014, (14): 1117-1119.
- [8] 王建升,帖彦清,张立志,等. 结直肠癌患者外周血 Tc17 细胞在肿瘤进展中的变化[J]. 中国免疫学杂志, 2014, (6): 817-820.
- [9] Hsu CP, Chung YC. Influence of interleukin-6 on the invasiveness of human colorectal carcinoma[J]. Anti-cancer Res, 2012, 26: 4607-4614.
- [10] 王建升,张立志,帖彦清,等. 结直肠息肉、结直肠腺瘤和结直肠癌患者外周血中 Th17 和 Tc17 细胞的变化[J]. 天津医药, 2014, (4): 312-314.
- [11] 李云霄,陈涛. 一氧化氮与肿瘤的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2014, (4): 317-320.

(收稿日期:2015-08-31)