

术前炎症因子水平对 82 例行结直肠癌根治术患者预后影响研究

Relationship Between Pre-operative Inflammatory Factor Levels and Prognosis of 82 Cases with Colorectal Cancer After Radical Surgery // XU Ke-qing, ZHAO Jing, CUI Wen-xian

许柯青, 赵靖, 崔文贤

(常州市第七人民医院, 江苏 常州 213011)

摘要: [目的] 探讨术前炎症因子水平对行结直肠癌根治术患者预后情况的影响。[方法] 82 例行结直肠癌根治术的患者作为研究对象, 对其术前炎症因子水平及预后情况进行回顾性研究, 进行相关性分析。对有差异的因素进行 Logistic 多因素回归分析。[结果] 病理分期及各项术前炎症因子水平均会对患者 3 年生存率产生影响, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析结果显示, TNF- α 、IL-6、IL-8 表达水平以及 GPS 评分是影响患者预后的独立危险因素。[结论] 术前炎症因子对于预测结直肠癌根治术后患者预后具有一定意义, 应作为常规检测指标。

关键词: 结直肠肿瘤; 外科手术; 炎症因子; 预后

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)12-1075-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.12.B019

结直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤, 随着现代社会饮食习惯的改变, 结直肠癌发病呈逐渐升高趋势^[1]。结直肠癌的治疗以早期手术治疗为主, 然而并非所有早期手术切除患者都具有良好的预后, 如何对预后情况进行早期预测成了提高患者生存率及生活质量的关键所在^[2]。目前有研究表明, 术前炎症因子与结直肠癌患者疾病进展程度具有一定关系, 然而是否与预后密切相关仍未可知^[3]。因此, 本研究对近年来于常州市第七人民医院进行结直肠癌根治术的患者进行回顾性分析, 对术前炎症因子水平与预后情况的相关性进行探讨, 以明确术前炎症因子检测的意义与作用, 为临床实践提供指导, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收取 2010 年 3 月至 2012 年 3 月间于常州市第七人民医院进行结直肠癌根治术的 82 例患者作为研究对象。纳入及排除标准如下: ①有明确的影像学或病理学诊断结果证实为结直肠癌; ②均进行结直肠癌根治术, 且未进行过术前放化疗、免疫治疗及靶向治疗等; ③排除伴有其他系统严重疾病患者; ④排除伴有全身性疾病及活动性感染患者。对入组患者术后复发情况及转移情况进行随访, 随访时间截止为

2015 年 3 月或患者死亡, 全部患者均完成随访, 未出现失访现象。对纳入研究患者的临床资料进行收集, 具体项目包括: 性别、年龄、身体质量指数 (BMI)、家族史、肿瘤部位、病理分期、病理类型等一般资料 (Table 1)。其中 BMI $< 23.0 \text{ kg/m}^2$ 为正常, $23.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 27.5 \text{ kg/m}^2$ 为超重, BMI $\geq 27.5 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖。

1.2 炎症因子水平检测

收集结直肠癌根治术患者术前检测的炎症因子水平结果, 在手术前 1d 清晨抽取患者空腹静脉血, 采用 ELISA 方法进行检测, 具体项目包括: TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10。操作步骤严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。各项炎症因子的单因素分析是取检测结果的平均值进行划分。另检测 C-反应蛋白 (CRP) 以及白蛋白计算 GPS 评分: 2 分为 CRP $> 10 \text{ mg/L}$ 且白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$, 1 分为 CRP 及白蛋白中仅有一项水平正常, 0 分为两项水平均为异常。

1.3 统计学处理

本研究采用 SPSS 18.0 统计学分析软件进行数据处理, 影响预后的单因素分析采用卡方检验, 多因素分析采用 Logistic 回归模型。假设检验标准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 影响预后单因素分析结果

单因素分析结果显示, 病理分期及各项术前炎症因子水平均会对患者 3 年生存率产生影响, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (Table 1)。

2.2 影响预后多因素分析结果

对影响患者预后的各因素进行 Logistic 多因素回归分析, 结果显示, TNF- α 、IL-6、IL-8 表达水平以及 GPS 评分是影响患者预后的独立危险因素 (Table 2)。

3 讨论

结直肠癌根治术是结直肠癌患者常见的治疗方式, 对于患者生存期的延长及生活质量的改善有一定的作用^[4]。然而仍有部分患者预后不尽如人意。因此, 如何使用安全、简便、可靠的指标在术前对行结直肠癌根治术患者预后情况进行

通讯作者: 许柯青, 学士, 副主任技师; 江苏省常州市第七人民医院检验科, 江苏省常州市延陵东路 288 号 (213011); E-mail: xkqing@sina.com

收稿日期: 2016-05-23; **修回日期:** 2016-07-06

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of prognosis

Factors	N	3-year survival rate(%)	χ^2	P
Gender				
Male	45	73.33	0.685	0.408
Female	37	81.08		
Age(years old)				
<50	42	80.95	0.822	0.365
≥50	40	72.50		
BMI				
Normal	53	79.25	0.491	0.483
Overweight or obese	29	72.41		
Family history				
Yes	24	70.83	0.685	0.408
No	58	79.31		
Tumor location				
Colon	44	75.00	0.178	0.673
Rectum	38	78.95		
Pathological stage				
I ~ II	50	86.00	6.053	0.014
III ~ IV	32	62.50		
Pathological type				
Adenocarcinoma	67	77.61	0.126	0.723
Others	15	73.33		
CEA(ng/mL)				
<68.2	55	78.18	0.172	0.679
≥68.2	27	74.07		
TNF-α(ng/L)				
<140.9	44	68.18	3.988	0.046
≥140.9	38	86.84		
IL-6(ng/L)				
<127.3	49	85.71	5.399	0.020
≥127.3	33	63.64		
IL-8(ng/L)				
<75.6	53	84.91	5.491	0.019
≥75.6	29	62.07		
IL-10(ng/L)				
<162.4	51	84.31	4.245	0.039
≥162.4	31	64.52		
GPS score				
0	20	60.00	30.903	0.000
1	39	74.36		
2	23	95.65		

Table 2 Multivariate analysis of influencing factors of prognosis

Factors	OR	95%CI	P
Pathological stage	4.017	0.081~1.354	0.052
TNF-α	6.105	2.306~22.671	0.038
IL-6	6.246	1.887~16.314	0.033
IL-8	6.166	1.048~37.956	0.032
IL-10	2.384	1.245~31.047	0.094
GPS score	7.007	0.028~25.894	0.021

早期预测具有重要的意义。在临床工作中,我们发现结直肠癌患者与正常患者相较各炎性因子水平常具有较大差异,并且随着治疗的开展,炎性因子水平可随之改善^[5]。此外,结直肠癌患者之间术前炎性因子水平也不尽相同,由此我们大胆推测,术前炎性因子水平可能与患者预后密切相关。

在参考了一些文献报道之后,我们选择了 TNF-α、IL-6、IL-8、IL-10 以及 GPS 评分作为炎性因子的代表进行了回顾性分析。其中, TNF-α 是一种由单核—巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,既具有抗肿瘤作用,也具有免疫反应调节和介导作用。其在肿瘤患者中的表达量常常高于健康人群^[6]。IL-6 是一种由黏膜固有层和巨噬细胞产生的具有多效性的炎性细胞因子,常与细胞增殖、分化,肿瘤的发生与发展具有密切联系。IL-6 仅在异常增生的肿瘤细胞,或是受到外界刺激时才会表达,而在机体正常的生理状态下一般不表达^[7]。IL-8 与 IL-6 相似,均可在肿瘤发展中发挥重要作用,其发挥作用的主要机制包括调节肿瘤血管生成,提高胶原酶表达和活性以及趋化中性粒细胞等,是参与肿瘤浸润和远端转移的重要因子^[8]。IL-10 是一种负向免疫调节因子,于多种恶性肿瘤中异常表达,主要作用为抑制 T 细胞及 NK 细胞的活性,从而阻止其增殖杀伤肿瘤细胞的功能^[9]。在本研究中,我们发现未发生局部复发及远处转移的患者 TNF-α 表达量明显高于发生复发或转移的患者,而 IL-6、IL-8 及 IL-10 表达量均明显低于复发或转移的患者。我们的研究证实它们对结直肠癌患者预后具有预测作用。究其原因,可能与上述炎性因子参与了整个结直肠癌的发生发展过程有一定关系。

值得注意的是,上述炎性因子可能并非单独发挥作用,常常可协同作用。例如有研究报道,IL-6 可以促进 CRP 的合成,从而进一步促进肿瘤发展^[10]。因此,本研究继续对各组患者 GPS 评分进行了比较,结果显示,GPS 评分越高的患者预后越好,这与文献报道相符,证实术前 GPS 评分同样可对预后进行预测。多因素分析结果显示, TNF-α、IL-6、IL-8 表达水平以及 GPS 评分是影响患者预后的独立危险因素,这提示我们可在术前对上述指标进行检测,并由此对预后情况进行预测。对于可能发生术后复发或转移的患者,应当提前加大治疗力度或调整治疗方案,以最大化保证治疗效果。

然而,本研究仍受到回顾性分析固有资料的制约,样本数量有限,且我们仅仅选取了几种炎性因子进行研究。我们将在以后继续开展设计完善的多中心随机对照试验,以对本研究结果进行进一步完善。

综上所述,术前炎性因子对于预测结直肠癌根治术后患者预后具有一定意义,应作为常规检测指标。

参考文献:

- [1] Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers; recent therapeutic advances [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5): 1745–1755.

- [2] Pai SG, Fuloria J. Novel therapeutic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(1): 99–104.
- [3] Ye J, Chen J, Ge L, et al. Effectiveness and safety of S-1-based therapy compared with 5-Fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer; a meta-analysis [J]. Gastroenterol Res Pract, 2014(2014): 146530.
- [4] Zhang W, Song T. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer [J]. Drug Discov Ther, 2014, 8(5): 194–200.
- [5] Chen XC, Cheng J. Inflammatory cytokines involved in colitis associated carcinoma; a progress [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2012, 19 (01): 103–106. [陈宣辰, 程军. 结直肠癌相关炎性因子的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(01): 103–106.]
- [6] Min L, Chen D, Qu L, et al. Tumor necrosis factor- α polymorphisms and colorectal cancer risk; a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85187.
- [7] Miller S, Senior PV, Prakash M, et al. Leukocyte populations and IL-6 in the tumor microenvironment of an orthotopic colorectal cancer model [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2016, 48(4): 334–341.
- [8] Jin WJ, Xu JM, Xu WL, et al. Diagnostic value of interleukin-8 in colorectal cancer; a case-control study and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (43): 16334–16342.
- [9] Miteva LD, Stanilov NS, Deliysky TS, et al. Significance of -1082A/G polymorphism of IL10 gene for progression of colorectal cancer and IL-10 expression [J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12655–12664.
- [10] Mocellin MC, Pastore Silva Jde A, Camargo Cde Q, et al. Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients [J]. Lipids, 2013, 48(9): 879–888.

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由 WHO 领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR) 为国家卫生计生委 (原卫生部) 下属的国家临床试验注册中心, 是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构 (World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register), 由中国循证医学中心和四川大学华西医院等于 2005 年 7 月 25 日正式成立并运行。

ChiCTR 的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者, 严格科学地管理中国临床试验信息, 提高其质量, 为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据, 让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验, 都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予 WHO ICTRP 全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制, 正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一的注册号的临床试验报告。

ChiCTR 接受中国地区及全球的临床试验注册申请, 还接受获得 WHO ICTRP 认证的二级注册机构输送的注册资料, 并向 WHO ICTRP 中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外, ChiCTR 以中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国 Cochrane 中心、英国 Cochrane 中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台, 负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训, 推动提高我国临床试验的质量。

通过 ChiCTR 检索入口网址 www.chictr.org, 公众可方便地查询已注册临床试验信息, 并与 WHO 全球检索入口链接, 可方便地查询全球已注册临床试验。