

## • 调查报告 •

## 肥胖结肠癌患者血清脂肪因子与细胞因子水平的相关性分析

阚炳华, 彭敏

(陕西省汉中市中心医院肿瘤外科, 陕西汉中 723000)

**摘要:**目的 探讨肥胖结肠癌患者血清脂肪因子与细胞因子水平相关性分析。方法 选择 2011 年 1 至 2013 年 6 月收治的肥胖结肠癌患者 53 例为观察组, 同时选择非肥胖的结肠癌患者 51 例为对照组, 采用 Duke 分期标准对患者进行分期。对两组患者的 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 及脂肪因子水平进行测定。结果 观察组 A~B 期及 C~D 期与对照组同期相比, IGF-1 较对照组同期均出现显著性升高 ( $P < 0.05$ )。观察组内 C~D 期较 A~B 期 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 显著升高 ( $P < 0.05$ ), 对照组 C~D 期较 A~B 期 TNF- $\alpha$ 、VEGF 显著升高 ( $P < 0.05$ )。观察组 A~B 期与对照组同期相比, 内脂素、瘦素较对照组同期均出现显著性升高 ( $P < 0.05$ ), C~D 期与对照组同期相比, 内脂素、抵抗素、瘦素较对照组同期均出现显著性升高 ( $P < 0.05$ )。内脂素与 IGF-1、VEGF 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ), 抵抗素与 IGF-1 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ), 瘦素与 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ )。结论 肥胖结肠癌存在明显的脂代谢及细胞因子紊乱, 其水平紊乱可能促进结肠癌进展。

**关键词:** 结肠癌; 肥胖; 脂肪因子; 细胞因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.14.033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)14-1893-03

## Correlation analysis of serum adipokines and cytokines levels in obese patients with colon cancer

Kan Binghua, Peng Min

(Department of Oncological Surgery, Hanzhong Municipal Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the correlation between serum adipokines and cytokines levels in obese patients with colon cancer. **Methods** 53 patients with obese colon cancer treated in our hospital from January 2011 to June 2013 were selected as the observation group and at the same time 51 cases of non-obese colon cancer were selected as the control group. TNF- $\alpha$ , IGF-1, VEGF and adipokines levels were measured in the two groups. **Results** The IGF-1 level in the stage A-B and the stage C-D of the observation group was significantly increased compared with the same stages of the control group ( $P < 0.05$ ). The TNF- $\alpha$ , IGF-1 and VEGF levels in the stage C-D of the observation group were significantly higher than those in the stage A-B ( $P < 0.05$ ), the TNF- $\alpha$  and VEGF levels in the stage C-D of the control group were significantly increased compared with the stage A-B ( $P < 0.05$ ). The visfatin and leptin levels in the stage A-B of the observation group were significantly increased compared with the same stages of the control group ( $P < 0.05$ ), the visfatin, resistin and leptin levels in the stage C-D of the observation group were significantly increased compared with the same stages of the control group ( $P < 0.05$ ). Visfatin was positively correlated with IGF-1 and VEGF ( $P < 0.05$ ), resistin was positively correlated with IGF-1 ( $P < 0.05$ ), leptin was positively correlated with TNF- $\alpha$ , IGF-1 and VEGF ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Obvious lipid metabolism and cellular cytokines disorders exist in obese colon cancer, their disorder level could promote the progression of colon cancer.

**Key words:** colon carcinoma; obesity; adipokines; cytokine

结肠癌(colon carcinoma)是消化道常见的恶性肌瘤之一, 该疾病的发生机制目前尚未完全明确, 近年来研究发现肥胖人群较正常体质量人群结肠癌患病风险增加明显<sup>[1]</sup>。内脂素、瘦素及抵抗素是近几年发现的脂肪细胞因子, 与体内脂代谢及胰岛素抵抗密切相关<sup>[2]</sup>, 成为参与肿瘤发生、发展的重要因素。VEGF 等细胞因子在结肠癌的发生及发展方面具有重要意义, 不同细胞因子之间形成的网络为肿瘤细胞的增殖提供了适宜的环境<sup>[3]</sup>。本研究对不同病理分期的肥胖结肠癌患者的血清细胞因子水平及脂肪因子进行了研究, 旨在明确病情进展与血清学指标的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 观察组选择自 2011 年 1 月至 2013 年 6 月期间本院收治的结肠癌合并肥胖的患者 53 例, 根据患者体质量

指数(BMI=体质量/身高<sup>2</sup>), 以 BMI $\geq$ 28 为肥胖, 年龄 39~64 岁, 平均年龄为(48.4 $\pm$ 10.6)岁, 同时选择非肥胖(BMI<28)的结肠癌患者 51 例为对照组, 平均年龄(47.4 $\pm$ 12.9)岁。并根据 Duke 分期对患者进行分期, A 期: 癌局限于肠壁内; B 期: 癌穿透肠壁侵入浆膜或(及)浆膜外, 但无淋巴结转移; C 期: 有局部淋巴结转移; D 期: 有远处转移或腹腔转移, 或侵及邻近脏器无法切除者。其中观察组 A 期 14 例、B 期 16 例、C 期 14 例、D 期 10 例, 对照组 A 期 13 例、B 期 15 例、C 期 13 例、D 期 10 例。所有入选对象均行糖耐量试验排除糖尿病等代谢异常问题。无糖尿病史, 无近期服用激素类药物史, 两组具有可比性( $P > 0.05$ )。

## 1.2 观察指标

**1.2.1 细胞因子水平检测** 所有研究对象均于入选后次日早

晨抽取静脉血 5 mL, 静止 30 min 后离心, 取血清留存待检。观察组患者及对照组研究对象均采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 试剂由陕西先锋科技公司提供。

**1.2.2 血清内脂素、抵抗素、瘦素检测** 两组对象分别于入选后次日清晨取空腹静脉血 4 mL, 静置 30 min 后离心, 取血清-70  $^{\circ}$ C 保存待检。血清内脂素采用 ELISA 法检测, 内脂素 (visfatin)、抵抗素 (resistin)、瘦素 (leptin) ELISA Kit 购置于美国 RD 公司。检验由本院检验科完成, 严格遵守操作规程并在有效期内使用。以上检验严格执行质控标准, 对患者、化验单及标本收集器皿的核对制度, 保证无差错, 保证标本符合收集要求, 且保证处理后尽快置于-70  $^{\circ}$ C 待检, 由检验科质控小组对流程严格监控。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 软件进行统计分析, 计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组细胞因子水平比较** 观察组 A~B 期及 C~D 期与对照组同期相比, TNF- $\alpha$  与 VEGF 虽略有升高, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), IGF-1 较对照组同期均出现显著性升高 ( $P < 0.05$ )。观察组内 C~D 期较 A~B 期 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 相比, 均有显著升高 ( $P < 0.05$ ), 对照组 C~D 期较 A~B 期 TNF- $\alpha$ 、VEGF 相比, 均有显著升高 ( $P < 0.05$ ), IGF-1 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**表 1 两组细胞因子水平比较**

| 组别    | n  | TNF- $\alpha$ (ng/L) | IGF-1 (ng/mL)        | VEGF (pg/mL)        |
|-------|----|----------------------|----------------------|---------------------|
| 观察组   |    |                      |                      |                     |
| A~B 期 | 30 | 185.63 $\pm$ 25.96   | 129.57 $\pm$ 23.16*  | 198.41 $\pm$ 35.49  |
| C~D 期 | 24 | 335.27 $\pm$ 68.21#  | 316.21 $\pm$ 57.05*# | 316.58 $\pm$ 78.53# |
| 对照组   |    |                      |                      |                     |
| A~B 期 | 28 | 151.93 $\pm$ 37.05   | 63.48 $\pm$ 14.99    | 162.37 $\pm$ 40.65  |
| C~D 期 | 23 | 325.64 $\pm$ 79.64#  | 82.30 $\pm$ 15.41    | 273.49 $\pm$ 86.14# |

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组同期比较; #:  $P < 0.05$ , 与同组 A~B 期比较。

**表 2 两组脂肪因子水平检测**

| 组别    | n  | 内脂素 (ng/mL)         | 抵抗素 (ng/mL)         | 瘦素 ( $\mu$ g/L)     |
|-------|----|---------------------|---------------------|---------------------|
| 观察组   |    |                     |                     |                     |
| A~B 期 | 30 | 8.72 $\pm$ 1.91 *   | 7.34 $\pm$ 1.23     | 17.84 $\pm$ 3.76*   |
| C~D 期 | 24 | 17.06 $\pm$ 1.42 *# | 16.57 $\pm$ 2.45 *# | 25.63 $\pm$ 4.58 *# |
| 对照组   |    |                     |                     |                     |
| A~B 期 | 28 | 5.80 $\pm$ 1.67     | 5.89 $\pm$ 1.15     | 10.32 $\pm$ 2.05    |
| C~D 期 | 23 | 8.19 $\pm$ 1.87     | 6.93 $\pm$ 1.64     | 11.86 $\pm$ 3.14    |

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组同期相比; #:  $P < 0.05$ , 与同组 A~B 期相比。

**2.2 两组脂肪因子水平检测** 观察组 A~B 期与对照组同期相比, 内脂素、瘦素较对照组同期均出现显著性升高 ( $P < 0.05$ ), C~D 期与对照组同期相比, 内脂素、抵抗素、瘦素较对照组同期均出现显著性升高 ( $P < 0.05$ )。观察组内 C~D 期较

A~B 期内脂素、抵抗素、瘦素相比, 均有显著升高 ( $P < 0.05$ ), 对照组 C~D 期较 A~B 期内脂素、抵抗素、瘦素虽略有升高, 但未见显著性差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 细胞因子与脂肪因子相关性分析** 分析肥胖合并结肠癌患者细胞因子及脂肪因子相关性, 结果显示内脂素与 IGF-1、VEGF 呈显著正相关 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 与 TNF- $\alpha$  未见显著相关性 ( $P > 0.05$ )。抵抗素与 IGF-1 呈显著正相关, 与 TNF- $\alpha$ 、VEGF 未见显著相关性 ( $P > 0.05$ )。瘦素与 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**表 3 细胞因子与脂肪因子相关性分析**

| 项目  | TNF- $\alpha$ | IGF-1 | VEGF  |
|-----|---------------|-------|-------|
| 内脂素 |               |       |       |
| r   | 0.214         | 0.596 | 0.314 |
| P   | >0.05         | <0.05 | <0.05 |
| 抵抗素 |               |       |       |
| r   | 0.139         | 0.472 | 0.362 |
| P   | >0.05         | <0.05 | >0.05 |
| 瘦素  |               |       |       |
| r   | 0.407         | 0.468 | 0.185 |
| P   | <0.05         | <0.05 | <0.05 |

**3 讨 论**

近年来研究发现肥胖人群具有较高的结直肠癌的发病率, 随着对脂肪及脂肪代谢研究的深入, 目前多认为脂肪是具有多重内分泌功能的内分泌器官, 可分泌瘦素、内脂素、抵抗素脂肪因子及 TNF- $\alpha$  等<sup>[4]</sup>。瘦素等脂肪因子可能参与结肠癌等的发生发展, 同时肥胖患者存在的胰岛素抵抗也加重了结肠癌进展的风险。VEGF 被认为是促进血管形成的先决条件, 在促进血管内皮细胞生长方面具有高度特异性<sup>[5]</sup>。但目前对脂肪因子及其他细胞因子在结肠癌发生发展中的作用及相关性尚未阐明。

本研究发现, 观察组 A~B 期及 C~D 期与对照组同期相比, IGF-1 较对照组同期均出现显著性升高。观察组内 C~D 期较 A~B 期 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 显著升高, 对照组 C~D 期较 A~B 期 TNF- $\alpha$ 、VEGF 显著升高。IGF-1 是由人体生长激素所释放出来的, 在人体中通常是与大蛋白质分子结合, 其水平增高可促进结肠癌细胞增殖<sup>[6]</sup>。VEGF 在促进肿瘤新生血管形成及进展中发挥重要作用, 因此肥胖结肠癌患者 TNF- $\alpha$ 、IGF-1 及 VEGF 显著升高, 相较于非肥胖的结肠癌患者疾病进展风险增加。观察组 A~B 期与对照组同期相比, 内脂素、瘦素较对照组同期均出现显著性升高, C~D 期与对照组同期相比, 内脂素、抵抗素、瘦素较对照组同期均出现显著性升高。内脂素等脂肪因子近年来引起广泛关注, 主要参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸生物合成过程<sup>[7]</sup>, 对机体调节包括内分泌、能量代谢及靶器官炎症过程的调控。肥胖患者脂肪因子等代谢失调会严重干扰脂肪细胞摄取葡萄糖的功能, 弱化胰岛素功能, 进而加速胰岛素抵抗的发生<sup>[8]</sup>。同时有研究认为瘦素等脂肪因子具有促血管生成作用, 体内及体外实验具有与 VEGF 类似的促进血管内皮细胞增殖的效应。另一方面, 脂肪因子代谢素

乱会加重 Bcl-2 等癌基因过度表达<sup>[9]</sup>,增加 MMP-2 和 MMP-9 等基质金属蛋白酶表达,加速肿瘤细胞迁移过程<sup>[10]</sup>。

分析细胞因子及脂肪因子相关性,结果显示内脂素与 IGF-1、VEGF 呈显著正相关,抵抗素与 IGF-1 呈显著正相关,瘦素与 TNF- $\alpha$ 、IGF-1、VEGF 呈显著正相关。因此,由本研究可以得出,肥胖所致脂肪因子紊乱会加速血管内皮生成及肿瘤细胞增殖,维持体内脂代谢在一个相对正常的水平,在一定意义上可延缓结肠癌的发生及进展,同时脂肪因子代谢的紊乱,也是患者出现代谢综合征及其进展的一个重要因素,加强对此类患者的密切关注,对于减轻胰岛素抵抗、心血管疾病手术风险也有着积极意义。

综上所述,肥胖的结肠癌患者脂肪因子与细胞因子水平的异常改变对判断肥胖在结肠癌发生及发展中的作用具有重要意义,且具有较好的相关性。同时,有必要明确体质量控制在肥胖患者结肠癌治疗中的意义,为结肠癌的基础及临床研究提供理论依据。

## 参考文献

- [1] Liu W, Zhang L, Zhou H, et al. Synthesis of novel nucleoside analogue phosphorothioamidate prodrugs and in vitro anticancer evaluation against RKO human colon carcinoma cells[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2013, 32(4): 161-73.
- [2] Prasetyanti PR, Zimmerlin CD, Bots M, et al. Regulation of stem cell self-renewal and differentiation by Wnt and Notch are conserved throughout the adenoma-carcinoma sequence in the colon[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(2): 251-260.
- [3] 韩建英. 癌缺氧病因及预防和治疗[J]. *国外医学医学地理分册*, 2011, 32(2): 102-105.

(上接第 1892 页)

范围。马义奇医院因条件所限,使用快速法筛查献血员艾滋病抗体,2008~2009 年共 14 名可疑结果,占 0.61%,不进行进一步确证实验,也不采血。艾滋病毒可疑者未被确诊是否携带艾滋病毒,可能会在生活中感染其他人员,其危险性不亚于携带艾滋病毒的献血员,建议改进献血员血液检查技术,提高筛查的准确性和可靠性,还应在全社会范围内进一步加大有关输血传染病的流行病学和防治方法的宣传、教育,以最大能力遏制输血传染病的传播<sup>[10]</sup>,有效的保证血液质量安全,更好的保护献血者健康和受血者安全。

## 参考文献

- [1] 刘泽民. 中国医疗队在马岛[C]. //甘肃省卫生厅外事处论文集汇编. 甘肃省卫生厅外事处. 2007: 2-5.
- [2] 王毅. 马达加斯加针灸发展概况[J]. *中国针灸*, 2012, 32(2): 171-172.
- [3] Hosain WB. 中国与孟加拉国艾滋病预防策略比较研究[D]. 上海:复旦大学, 2012.
- [4] 据腊红,吕繁. 2 种常用 HIV 筛查方法的应用及成本效果的比较[J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 6(6): 531-534.

- [4] Cyran CC, Kazmierczak PM, Hirner H, et al. Regorafenib effects on human colon carcinoma xenografts monitored by dynamic contrast-enhanced computed tomography with immunohistochemical validation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): 394-398.
- [5] Christudess P, Selvakumar R, Pulimood AB, et al. Protective Role of Aspirin, Vitamin C, and Zinc and their Effects on Zinc Status in the DMH-Induced Colon Carcinoma Model[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8): 4627-4634.
- [6] Tan A, Taycor G, Ahmed T, et al. Perforated sigmoid colon carcinoma in an irreducible inguinoscrotal hernia[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2013, 95(7): 125-126.
- [7] Hartam DJ, Brand RE, Hu H, et al. Lynch syndrome-associated colorectal carcinoma: frequent involvement of the left colon and rectum and late-onset presentation supports a universal screening approach[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(11): p. 2518-2528.
- [8] Shi L, Chen J, Zhong Q, et al. Inactivated Sendai virus strain Tianjin, a novel genotype of Sendai virus, inhibits growth of murine colon carcinoma through inducing immune responses and apoptosis[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1): 205-213.
- [9] Kim J, Kim JS, Park E. Cytotoxic and anti-inflammatory effects of onion peel extract on lipopolysaccharide stimulated human colon carcinoma cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62(4): 199-204.
- [10] Lin YN, Lzbicki JR, Kong A, et al. Expression of DIAPH1 is up-regulated in colorectal cancer and its down-regulation strongly reduces the metastatic capacity of colon carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2013, 13(5): 109-212.

(收稿日期: 2014-02-12)

- [5] 白浪,雷秉钧. HIV/AIDS 实验室检测及其研究进展[J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(3): 206-209.
- [6] Mylonakis E, Paliou M, Lally M, et al. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches[J]. *Am J Med*, 2000, 109(7): 568-576.
- [7] Weber B, Berger A, Rabenau H, et al. Evaluation of a new combined antigen and antibody human immunodeficiency virus screening assay, vidas hiv duo ultra[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(4): 1420-1426.
- [8] Weber B, Gürtler L, Thorstensson R, et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(6): 1938-1946.
- [9] 刘波,蒋岩. HIV 感染确诊的蛋白印迹试验的替代检测策略[J]. *中国艾滋病性病*, 2005, 11(3): 230-232.
- [10] 张玉春,潘登,周克礼. 兰州地区无偿献血者血液感染因子检测结果调查与分析[J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(4): 374-375.

(收稿日期: 2014-01-23)