

activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(1):17-24.

[6] 刘小林. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. *临床输血与检验*, 2010, 12(1):41-43.

[7] Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment [J]. *Metabolism*, 2006, 55(1):108-112.

[8] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7):1491-1495.

[9] Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(6):631-639.

[10] Li JB, Shi M, Zhang HM, et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(4):305-310.

[11] Sen Utpal, Rodriguez E, Tyagi Neetu, et al. Ciglitazone, a PPARgamma agonist, ameliorates diabetic nephropathy in part through homocysteine clearance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(5):1205-1212.

[12] Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2):164-179.

[13] Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3):595-603.

[14] 张劼, 李兴. 终末糖基化产物在糖尿病微血管病变中的作用 [J]. *医学综述*, 2007, 13(24):1976-1978.

(收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-03-18)

• 临床研究 •

结直肠癌患者血清对氧磷酯酶-1 水平变化及临床意义

王 晶

(赤峰学院附属医院检验科, 内蒙古赤峰 024000)

摘 要:目的 探讨结直肠癌(CRC)患者血清对氧磷酯酶-1(PON-1)水平变化及临床意义。方法 采用对硝基苯酚为底物的速率法测定 66 例治疗前 CRC 患者以及 60 例健康对照人群血清 PON-1 水平。结果 CRC 患者的血清 PON-1 水平较对照组人群血清 PON-1 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRC 患者血清 PON-1 水平在未积极参加体育运动的、有吸烟史、肥胖、病理分级为 3 级的人群中降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而在性别、是否淋巴血管侵犯、是否肝转移、肿瘤浸润程度、淋巴结转移数量及肿瘤分期等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 PON-1 水平在 CRC 疾病患者中降低, 有望成为 CRC 的疾病相关因子。

关键词:结直肠癌; 血清; 对氧磷酯酶-1; 芳香基酯酶
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.035 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)12-1673-03

结直肠癌(CRC)是全世界消化道恶性肿瘤死亡的主要原因之一^[1]。进展期 CRC 易受到环境与遗传因素双重影响。虽然遗传易感性使得 CRC 患病风险大大增加, 但是大部分 CRC 发病呈现散发性^[2-3]。研究表明, 积极参与体力活动, 多食水果与蔬菜、鱼类、富含纤维素、叶酸、vitamin B₆、钙片及乳制品、vitamin D 的食物, 以及服用阿司匹林、非甾体类抗炎药物等有益于提高机体抗氧化应激反应的能力, 从而降低 CRC 发生的风险^[4-7]。对氧磷酯酶-1(PON-1)是一类钙离子依赖的定位于高密度脂蛋白(HDL)的抗动脉粥样硬化的芳香酯酶^[8-9]。研究证实, DNA 氧化损伤可能增加癌症发生风险, 抗氧化剂 PON-1 是人体内一种内源性自由基清除剂, 因此其能够对体内 DNA 氧化损伤具有一定的保护作用^[10]。目前关于 PON-1 在 CRC 疾病进程中的变化情况鲜有报道, 为此, 本研究将探讨 PON-1 水平在 CRC 疾病进程中的变化情况及其临床参数间的相关性, 推测 PON-1 在 CRC 中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 5 月至 2015 年 9 月, 于赤峰学院附属医院胃肠外科住院的确诊 CRC 患者 66 例, 及同期健康对照人群 60 例。CRC 患者的肿瘤病理分期依据美国癌症联合会(AJCC)第 7 版 TNM 分类标准进行^[11]。排除标准: 脂代谢紊

乱, 心脑血管疾病, 糖尿病, 慢性感染及炎症疾病, 肾衰竭, 服用降血脂及抗氧化药物的人群。所有人群均签署知情同意书, 且研究经医院伦理道德委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 详细记录 CRC 组及对照组人群的一般临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史、并发症、肿瘤病理分级及分期情况、发病及转移部位、肿瘤血管神经侵犯程度、是否淋巴结转移及数量、术后生存状态等。

1.2.2 制备血清标本 所有受试对象均于清晨空腹肘前静脉抽取血液 5 mL, 2 000 r/min 离心 10 min, 抽取上清液, -80 ℃保存, 以备检测 PON-1 水平。

1.2.3 测定血清 PON-1 水平 参照文献[12], 在日本日立 7060 全自动生化分析仪中, 采用对硝基苯酚为底物的速率法测定血清 PON-1 水平。反应条件: 37 ℃; 测定波长: 405 nm; 测定 350~500 s 内对硝基苯酚产生的速度。反应体系: 1:50 稀释血清的对硝基苯酚产物, 反应混合物含有 paraoxon 1.5 mmol/L; Tris hydrochloride 10 mmol/L (pH 8.0); 氯化钠 1 mol/L; 氯化钙 2 mmol/L。对硝基苯酚的摩尔吸光系数 18.05×10^3 。PON-1 水平单位采用国际单位/升(U/L)计算。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计

学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分比或率表示。计量资料组间比较采用 Student t 检验。 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

表 1 两组人群组成及血清 PON-1 水平检测结果

组别	男性(<i>n</i>)	女性(<i>n</i>)	总例数(<i>n</i>)	年龄范围(岁)	平均年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	血清 PON-1 水平($\bar{x} \pm s$,U/L)
CRC 疾病组	40	26	66	45~82	61.35±11.25	121.46±46.27*
对照组	24	36	60	43~81	60.59±12.14	256.31±62.29

注:与对照组检测水平比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 CRC 患者血清 PON-1 水平与临床参数关系 CRC 患者中,未积极参加体育运动的,有吸烟史,肥胖及病理分级为 3 级人群的血清 PON-1 水平低于积极参加体育运动的,无吸烟史、非肥胖及病理分级为 1、2 级的患者,比较差异有统计学意义(t 值分别为 2.27、2.08、2.43、2.25, $P < 0.05$)。而血清 PON-1 水平在性别、是否淋巴血管侵犯、是否肝转移、肿瘤浸润程度、淋巴结转移数量及肿瘤分期等方面比较差异无统计学意义($t = 0.71$ 、 0.82 、 0.21 、 0.43 、 0.29 、 0.19 , $P > 0.05$)。此外,结肠癌患者的 PON-1 水平高于直肠癌患者,但比较差异无统计意义($t = 0.61$, $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 CRC 患者血清 PON-1 水平与临床参数关系

项目	分类	例数(<i>n</i>)	构成比(%)	血清 PON-1 ($\bar{x} \pm s$,U/L)
性别	女	26	39.4	112.09±25.17
	男	40	60.6	94.74±8.48
积极参加体育运动	是	44	81.9	90.63±22.68
	否	12	18.2	131.22±54.63*
吸烟史	是	28	42.4	93.52±18.83
	否	38	57.6	140.57±28.45#
肥胖	是	36	54.5	95.21±12.37
	否	30	45.5	161.34±22.12△
淋巴血管侵犯	是	—	—	120.25±10.27
	否	—	—	135.42±13.71
肝转移	是	—	—	108.32±11.17
	否	—	—	115.66±20.56
病理分级	1	18	27.3	137.27±19.52
	2	44	66.7	96.61±14.72
	3	4	6.1	88.58±12.86▽
肿瘤浸润程度	1	2	3.1	101.24±13.28
	2	6	9.1	87.05±16.83
	3	52	78.7	94.54±15.52
淋巴结转移数量	4	6	9.1	95.71±19.73
	0	25	37.9	96.61±11.49
	1	10	15.2	95.87±13.26
肿瘤分期	2	29	43.9	92.14±11.61
	3	2	3.1	87.29±12.48
	1	2	3	101.19±18.51

2.1 一般临床资料 CRC 疾病组和对照组人群性别、年龄组成相似,CRC 患者的血清 PON-1 水平低于对照组人群,比较差异有统计学意义($t = 2.57$, $P < 0.05$)。见表 1。

续表 2 CRC 患者血清 PON-1 水平与临床参数关系

项目	分类	例数(<i>n</i>)	构成比(%)	血清 PON-1 ($\bar{x} \pm s$,U/L)
肿瘤部位	2	20	30.3	96.26±12.79
	3	24	36.4	93.67±13.41
	4	20	30.3	104.61±13.17
肿瘤部位	直肠	18	27.2	97.45±11.42
	结肠	48	72.8	137.43±13.09

注:与积极参加体育运动组检测水平比较,* $P < 0.05$;与有吸烟史组检测水平比较,# $P < 0.05$;与肥胖组检测水平比较,△ $P < 0.05$;与病理分级为 1~2 级组检测水平比较,▽ $P < 0.05$;—此项无数据。

3 讨 论

近年来,大量研究表明恶性肿瘤发病与机体内脂质过氧化反应水平相关^[13-15]。人体的胃肠道尤其是结肠组织,常常暴露在由内源性或者外源性产生的活性氧(ROS)环境中,其本身较弱的抗氧化能力极容易遭受 ROS 导致的损伤,最终引起炎症性疾病如溃疡性结肠炎^[16]。人类血清 PON-1 与 HDL 绑定,有助于消除脂类过氧化反应中的致癌性脂溶性自由基^[17]。既往研究证实,PON-1 水平在各种类型的癌症中均降低,而在前列腺癌中是升高,可能是因为机体内的氧化应激反应机制影响癌症中 PON-1 的水平^[18-20]。本研究中,与对照组人群相比较,CRC 患者的血清 PON-1 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示结直肠癌患者的 HDL 抗氧化功能异常。此外,研究还表明未积极参加体育运动的,有吸烟史,肥胖,病理分级为 3 级的 CRC 患者血清 PON-1 水平低于积极参加体育运动的,无吸烟史、非肥胖及病理分级为 1、2 级的患者,而在性别、是否淋巴血管侵犯、是否肝转移、肿瘤浸润程度、淋巴结转移数量及肿瘤分期等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),这说明积极的生活方式及肿瘤早期预防治疗对于 CRC 具有重要的意义。其中,肥胖是动脉粥样硬化、糖尿病、高脂血症等代谢性疾病主要危险因素。国内学者杨慧等^[21]通过对 50 例肥胖型 2 型糖尿病患者人群的 PON-1 水平与非肥胖型 2 型糖尿病患者比较,发现单纯肥胖患者具有高胆固醇、高甘油三酯、高的低密度脂蛋白及低的高密度脂蛋白水平,容易引起 PON-1 水平的下降。国外学者 Wolin 等^[22]认为积极乐观的生活方式,如常参加体育运动等有助于降低 CRC 发病风险。

综上所述,本研究通过测定 CRC 患者血清 PON-1 水平,表明 CRC 患者的血清 PON-1 水平较健康人群降低,且 CRC 患者未积极参加体育运动的、有吸烟史、肥胖、病理分级为 3 级

的 CRC 患者血清 PON-1 水平低于积极参加体育运动的,无吸烟史、非肥胖及病理分级为 1、2 级的患者,说明 CRC 的发生易受体内抗氧化应激水平影响。本研究的不足之处在于样本量偏少,没有测定研究对象的脂代谢水平,有报道认为血清 PON-1 的水平存在一定的个体差异^[23-24]。国内罕见有关于 PON-1 水平与 CRC 关系的报道,因此,本研究浅析了 PON-1 水平与 CRC 疾病及患者临床特征的相关性,后续将开展大样本研究。

参考文献

- [1] El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening[J]. World J Gastrointest Endosc, 2016, 8(5): 252-258.
- [2] Lasry A, Zinger A, Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer[J]. Nat Immunol, 2016, 17(3): 230-240.
- [3] Traa MJ, Roukema JA, De Vries J, et al. Biopsychosocial predictors of sexual function and quality of sexual Life: a study among patients with colorectal cancer[J]. Transl Androl Urol, 2015, 4(2): 206-217.
- [4] Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma[J]. Dtsch Arztebl Int, 2009, 106(44): 722-727.
- [5] Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(9): 935-941.
- [6] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2011, 377(9759): 31-41.
- [7] Kong SY, Bostick RM, Flanders WD, et al. Oxidative balance score, colorectal adenoma, and markers of oxidative stress and inflammation[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(3): 545-554.
- [8] Turgay F, Liman AR, Aksu A. Effects of anaerobic training on paraoxonase-1 enzyme (PON1) activities of high density lipoprotein subgroups and its relationship with PON1-Q192R phenotype [J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(3): 433-434.
- [9] Efrat M, Aviram M. Paraoxonase 1 interactions with HDL, antioxidants and macrophages regulate atherogenesis-a protective role for HDL phospholipids[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 660(14): 153-166.
- [10] Ahmed NS, Shafik NM, Elraheem OA, et al. Association of paraoxonase-1 (Q192R and L55M) gene polymorphisms and activity with colorectal cancer and effect of surgical intervention[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2): 803-809.
- [11] 宋卫峰, 姚丽君, 裴正军, 等. AJCC 第 7 版与第 6 版胃癌 TNM 分期的比较: 一项基于预后分析的 918 例中国胃癌人群的回顾性研究[J]. 肿瘤, 2012, 32(8): 615-621.
- [12] 朱卫香, 刘彦敏. 急性脑梗死患者血清对氧磷脂酶-1 活性、氧化低密度脂蛋白水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(15): 2508-2510.
- [13] Gegotek A, Niklinski J, Charkiewicz R, et al. Relationships between level of lipid peroxidation products and expression of Nrf2 and its activators/inhibitors in non-small cell lung cancer tissue[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 75(Suppl 1): pS31-S31.
- [14] Mansara PP, Deshpande RA, Vaidya MM, et al. Differential ratios of omega fatty acids(AA/EPA+DHA) modulate growth, lipid peroxidation and expression of tumor regulatory MARBPs in breast cancer cell lines MCF7 and MDA-MB-231[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0136542.
- [15] Maia FM, Santos EB, Reis GE. Oxidative stress and plasma lipoproteins in cancer patients[J]. Einstein(Sao Paulo), 2015, 12(4): 480-484.
- [16] Michiels J, De Vos M, Missotten J, et al. Maturation of digestive function is retarded and plasma antioxidant capacity lowered in fully weaned low birth weight piglets [J]. Br J Nutr, 2013, 109(1): 65-75.
- [17] Balci H, Genc H, Papila C, et al. Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2012, 26(3): 155-160.
- [18] Bulbuler N, Eren E, Ellidag HY, et al. Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human[J]. Neoplasma, 2013, 60(4): 419-424.
- [19] Kodydkova J, Vavrova L, Stankova B, et al. Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. Pancreas, 2013, 42(4): 614-621.
- [20] Eroglu M, Yilmaz N, Yalcinkaya S, et al. Enhanced HDL-cholesterol-associated anti-oxidant PON-1 activity in prostate cancer patients[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(7): 368-373.
- [21] 杨慧, 姜海, 谭子新, 等. 2 型糖尿病患者血清对氧磷脂酶 1 活性与肥胖的相关性分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9(13): 38-39.
- [22] Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2009, 100(4): 611-616.
- [23] Deakin Sp, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1[J]. Clin Sci, 2004, 107(5): 435-447.
- [24] Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2004, 369(1): 78-88.