

论著·临床研究

结直肠癌患者围手术期血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 变化的临床研究*谢宝强¹, 刘萍萍¹, 吴畴斌^{2 Δ}

(解放军第 175 医院:1. 普外科;2. 肿瘤科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 探讨结直肠癌患者围手术期血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 水平变化的临床意义。**方法** 选择该院 2014 年 12 月至 2016 年 12 月收治的行根治性手术结直肠癌患者 73 例作为观察组。同时选择该院同期健康体检者 42 例作为对照组。分别于患者入院后第 2 天(术前)、术后第 3 天采集患者外周静脉血 5 mL, 分离血清, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 采用硝酸还原法测定 NO 水平。**结果** 观察组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平高于对照组, 而 NO 水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 结肠癌患者和直肠癌患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); I ~ II 期患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于 III ~ IV 期, 而 NO 水平高于 III ~ IV 期, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 手术后患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于手术前, 而 NO 水平高于手术前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 结直肠癌患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平随着病情加重其水平升高, 而 NO 水平随着病情加重其水平降低。

关键词: 结直肠癌; 围手术期; 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:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.07.018 中图分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)07-0828-03

文献标识码:A

Clinical study on changes of serum TNF- α , NO, IL-1 and IL-6 in patients with colorectal cancer during perioperative period*

XIE Baoqiang¹, LIU Pingping¹, Wu Choubin^{2 Δ}

(1. Department of General Surgery; 2. Department of Oncology, the 175th PLA Hospital, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance the clinical significance of the changes of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide(NO), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6(IL-6) in patients with colorectal cancer during perioperative period. **Methods** A total of 73 patients with colorectal cancer who underwent radical surgery in our hospital during December 2014 to December 2016 were selected as the observation group. At the same time, 42 cases of healthy persons in our hospital from December 2014 to December 2016 were selected as control group. The 5 mL of peripheral venous blood was collected 2 days after admission and 3 days after admission, and serum was separated. The levels of TNF-, IL-1 and IL-6 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The level of NO was measured by nitric acid reduction method (mL). **Results** The serum levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6 content in the observation group were higher than those in the control group, and the content of NO was lower than that of control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there were no significant differences between the serum TNF- α , NO, IL-1 β , IL-6 levels of colon and rectal cancer patients ($P > 0.05$); TNF- α , IL-1 β , IL-6 levels of patients at I and II phase were lower than those of patients at III and IV phase, while the content of NO was higher than that of patients at III and IV phase, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 levels after the operation were lower than those before operation, and the content of NO was higher than that before operation, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum TNF- α , IL-1 beta and IL-6 in the patients with colorectal cancer were increased with the severity of the disease, while the NO decreased with the severity of the disease.

Key words: colorectal cancer; perioperative period; tumor necrosis factor- α ; nitric oxide; interleu-

* 基金项目:漳州市自然科学基金资助项目(ZZ2014J33)。

作者简介:谢宝强,男,医师,主要从事普外科研究。 Δ 通信作者, E-mail:790198234@qq.com。本文引用格式:谢宝强,刘萍萍,吴畴斌. 结直肠癌患者围手术期血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 变化的临床研究[J]. 国际检验医学杂志,

kin-1 β ; interleukin-6

结直肠癌是常见的一种消化系统恶性肿瘤,随着人们饮食结构的不断改变和生活水平的不断提高,其发病率呈上升趋势,严重影响人们生活质量^[1-3]。根治性手术仍为结直肠癌主要治疗手段,但其远期生存率并不十分理想,且复发和转移是造成其死亡的重要原因^[3-5]。故临床上采取早期诊断对改善结直肠癌患者预后具有重要价值。本研究探讨结直肠癌患者围手术期血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 水平变化的临床意义,旨在为结直肠癌患者早期诊断提供一定的临床参考意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院于 2014 年 12 月至 2016 年 12 月收治的行结直肠癌根治性手术患者 73 例作为观察组。入组标准:(1)临床检查及病理学检查证实为结直肠癌;(2)生存期超过 6 个月,主要脏器检查功能正常;(3)签署知情同意书者。入组的 73 例患者中,男 41 例,女 32 例;年龄 32~75 岁,平均(59.83 \pm 5.47)岁;肿瘤类型:结肠癌患者 34 例、直肠癌患者 39 例;临床分期:I~II 期 45 例、III~IV 期 28 例。选择同期本院健康体检者 42 例作为对照组,其中男 24 例,女 18 例;年龄 30~75 岁,平均(59.14 \pm 4.61)岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2 方法 分别于患者入院后第 2 天(术前)、术后第 3 天采集患者外周静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 转速离心 10 min,分离血清,放置于-20 $^{\circ}$ C 下保存待测^[6]。健康体检者于体检当天清晨采集外周静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,放置于-20 $^{\circ}$ C 下保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,试剂盒均购于上海信帆生物科技有限公司;采用硝酸还原法测定 NO 水平,试剂盒购于上海广锐生物科技有限公司。

1.3 观察指标 (1)观察组患者入院后第 2 天及对照组血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平;(2)观察入院后不同肿瘤类型患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平;(3)观察入院后不同临床分期患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平;(4)观察患者手术前后 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平变化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件进行数据分析,采用 Microsoft Excel2003 建立数据库,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较 观察组术前血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平高于对照组,而 NO 水平低于对照组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	NO (μ mol/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
观察组	73	23.14 \pm 3.56	22.78 \pm 3.19	4.36 \pm 0.76	15.46 \pm 2.78
对照组	42	8.59 \pm 1.32	67.39 \pm 4.67	1.21 \pm 0.34	7.12 \pm 0.98
<i>t</i>		25.459 8	60.706 6	25.402 2	18.753 6
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同肿瘤类型患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较 结肠癌患者和直肠癌患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同肿瘤类型患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

肿瘤类型	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	NO (μ mol/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
结肠癌	34	22.89 \pm 3.71	23.01 \pm 3.25	4.39 \pm 0.59	15.27 \pm 2.46
直肠癌	39	23.35 \pm 3.40	22.58 \pm 3.13	4.32 \pm 0.79	15.59 \pm 2.89
<i>t</i>		0.552 7	0.575 2	0.423 7	0.505 4
<i>P</i>		0.351	0.318	0.461	0.392

2.3 不同临床分期患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较 I~II 期患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于 III~IV 期患者,而 NO 水平高于 III~IV 期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床分期患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床分期	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	NO (μ mol/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
I~II 期	45	15.69 \pm 2.45	36.37 \pm 3.54	2.98 \pm 0.54	12.10 \pm 2.45
III~IV 期	28	31.28 \pm 3.56	13.87 \pm 2.46	5.21 \pm 0.79	19.80 \pm 3.56
<i>t</i>		22.164 4	29.461 1	14.329 1	10.947 1
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 手术前后患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较 手术后患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平低于手术前,而 NO 水平高于手术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 手术前后患者血清 TNF- α 、NO、IL-1 β 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	NO (μ mol/L)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
手术前	73	23.14 \pm 3.56	22.78 \pm 3.19	4.36 \pm 0.76	15.46 \pm 2.78
手术后	73	13.87 \pm 3.14	43.81 \pm 4.56	2.41 \pm 0.54	11.37 \pm 2.08
<i>t</i>		16.685 1	32.287 3	17.870 5	10.064 8
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

结直肠癌危险因素较多,可能是遗传因素、生活方式、饮食结构及环境因素协同作用的结果^[7-8]。目前,肿瘤标志物检测是结直肠癌筛查和早期诊断中常

用的检测项目。而近年来研究报道显示,血清炎症因子、NO 与肿瘤存在密切相关。

TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的一种参与多种免疫过程与生理过程的重要介质,且该炎症因子作为炎症环境的中心调节因子,能够直接进入肿瘤并杀死癌细胞。但近年来大量研究证实,肿瘤微环境中 TNF- α 长期表达可致使肿瘤细胞进一步恶化^[9-10]。本研究结果表明,观察组血清 TNF- α 水平高于对照组、I~II 期患者血清 TNF- α 水平低于 III~IV 期、手术后患者血清 TNF- α 水平低于手术前,说明血清 TNF- α 水平与结直肠癌密切相关,且随着病情加重水平明显升高,而术后其水平有所降低,故而认为采取有效的手术治疗可明显降低血清 TNF- α 水平。

IL-1 β 是被发现的第一个白细胞介素,其功能主要作为内源性热源参与炎症反应,且随着近年来研究发现,IL-1 β 与肿瘤密切相关,并且在肿瘤的发生、转移中具有重要意义^[11-12]。本研究结果表明,观察组血清 IL-1 β 水平高于对照组、I~II 期患者血清 IL-1 β 水平低于 III~IV 期、手术后患者血清 IL-1 β 水平低于手术前,说明血清 IL-1 β 与结直肠癌密切相关,且随着病情加重水平明显升高,而术后其水平有所降低,故而认为采取有效的手术治疗可明显降低血清 IL-1 β 水平。

NO 主要是内皮源舒张因子活性成分,在对抗肿瘤过程、机体修复损伤及防御感染中发挥重要作用。有研究证实,NO 对肿瘤具有双重作用,机体高水平的 NO 不仅能够将肿瘤直接杀伤,同时还可经活化巨噬细胞发挥抗肿瘤效应,而机体低水平的 NO 对维持肿瘤生长和转移、肿瘤内部血管内皮细胞的增殖、迁移具有重要作用^[13]。本研究结果表明,观察组血清 NO 水平低于对照组、I~II 期患者血清 NO 水平高于 III~IV 期、手术后患者血清 NO 水平高于手术前,说明血清 NO 与结直肠癌密切相关,且随着病情加重 NO 水平明显降低,而术后其水平有所升高,故而认为采取有效的手术治疗可明显提高血清 NO 水平。

IL-6 是具有广泛生物活性的一种效应细胞因子,主要由活化的巨噬细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞等细胞产生,并且肿瘤自身也可分泌 IL-6,从而对肿瘤的发生、侵袭、转移及增殖具有重要调节作用^[14]。此外,IL-6 主要经调控细胞周期的相关基因、调节局部的炎症环境、促进肿瘤血管的生成等机制参与肿瘤的发生、发展^[15]。本研究结果表明,观察组患者血清 IL-6 水平高于对照组、I~II 期患者血清 IL-6 水平低于 III~IV 期、手术后患者血清 IL-6 水平低于手术前,说明血清 IL-6 与结直肠癌密切相关,且随着病情加重,IL-6 水平明显升高,而术后其水平有所降低,故而认为采取有效的手术治疗可明显降低血清 IL-6 水平。

综上所述,结直肠癌患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6

水平升高且随着病情加重其水平上升,而 NO 水平降低且随着病情加重其水平降低,临床上可依据上述指标判断病情进展情况,从而为进一步诊治提供参考。

参考文献

- [1] POWER E, MILES A, VON WAGNER C, et al. Uptake of colorectal cancer screening: system, provider and individual factors and strategies to improve participation[J]. *Future Oncol*, 2016, 5(9): 1371-1388.
- [2] 徐玉彬, 张培建, 王超臣. 结直肠癌的病因及发病机制的研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 6(15): 106-110.
- [3] MAIS L, SARRABI M, DESSEIGNE F, et al. Retrospective study of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients and influence of the mismatch repair efficiency [J]. *J Neurosurg*, 2015, 97(4): 794-802.
- [4] 袁磊, 吴雨岗, 王勃, 等. Th17 细胞相关细胞因子在结直肠癌患者体内的分布及临床意义[J]. *贵州医药*, 2016, 40(2): 135-138.
- [5] 江志远, 钟武, 黄永红, 等. 结直肠癌患者外周血 LAP⁺ CD4⁺ 调节性 T 细胞的细胞因子谱分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(23): 1819-1823.
- [6] 林伟鹏, 曾光. 结直肠癌患者手术前后血清中 IL-6 和 NO 水平的临床意义[J]. *结直肠肛门外科*, 2010, 16(4): 221-223.
- [7] 邹小明, 李晓林. 结直肠癌的组学研究现状[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(3): 557-560.
- [8] 魏莉平. 结直肠癌与肠道菌群关系的研究进展[J]. *海南医学*, 2015, 26(9): 1328-1330.
- [9] 廖德贵, 王珊, 周春辉, 等. IL-6 和 TNF- α 在结肠癌患者血清中的测定及其意义[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(32): 12-15.
- [10] 曹子龙, 任霖霖, 马竟优, 等. 进展期结直肠癌血清白蛋白下降与 IL-6、TNF- α 和 CRP 的相关性研究[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2015, 21(5): 76.
- [11] 郑伦和, 郑剑波, 殷海燕. 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[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2016, 14(2): 283-285.
- [12] 剧雪华. IL-1 β 和 IL-6 在结直肠癌患者中的表达及意义[J]. *河北医药*, 2015, 37(18): 2807-2810.
- [13] 黄巧文, 蔡丽生. 右美托咪定对全麻下老年患者腹腔镜结直肠癌手术的应激水平和术后细胞因子影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(7): 802-805.
- [14] 杨勇, 田敏. 结直肠癌患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平与临床分期的关系与研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(7): 790-793.
- [15] 蒋金华, 余健. 限制性和开放性输液对老年结直肠癌手术患者预后及 IL-6 的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(19): 114-115.