

· 临床报道 ·

结直肠癌中医证型与血清炎症因子水平相关性研究

王泳 黄争荣 王榕平 赖义勤 罗玲清 杨爱莲

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病原因尚不明确。在其发生发展过程中,炎症与肿瘤的关系极为密切,可加剧或加重肿瘤的临床症状。目前认为,肿瘤相关性炎症应该作为肿瘤的第七特征^[1]。为更好地控制结直肠癌,提高生活质量,发挥中医药在肿瘤姑息治疗中作用,笔者对初诊结直肠癌患者的血清炎症因子 IL-6、IL-12、TGF- β_1 测定,探讨结直肠癌中医证型与炎症因子相关性。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照汤钊猷主编的《现代肿瘤学》^[2]结肠癌、直肠癌的诊断标准进行诊断。参照 2010 年修改的美国癌症联合委员会(AJCC)制定的结、直肠癌的 TNM 分期法进行分期^[3]。

1.2 中医辨证分型标准 根据《中华中医药学会标准肿瘤中医诊疗指南——大肠癌》(2008 年版)^[4]分为脾虚气滞证、湿热蕴结证、瘀毒内阻证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气血两虚证。

2 纳入标准 (1)符合结直肠癌病理诊断;(2)年龄 18~75 岁;(3)知情同意;(4)血常规及心、肺、肝、肾主要器官功能正常。

3 排除标准 (1)合并其他慢性疾病,如慢性阻塞性肺疾病、冠心病、糖尿病、肝炎、脑血管、血液系统等疾病;(2)未控制的急性感染;(3)有化脓性和慢性感染,伤口迁延不愈者;(4)1 周内使用过解热镇痛类、肾上腺皮质激素类药物者;(5)长期服用中药及中成药制剂及含有非甾体成分的止痛药;(6)哺乳期妇女,精神病患者。

4 一般资料 于 2014 年 8 月—2015 年 2 月共收集首次就诊福建省肿瘤医院结直肠癌患者 161 例。

其中男性 87 例,女性 74 例;年龄 24~87 岁,平均(58.0±10.2)岁;临床分期:I 期 16 例,II 期 39 例,III 期 66 例,IV 期 31 例,无法分期 8 例;病理类型:腺癌 150 例,印戒细胞癌 1 例,神经内分泌肿瘤 1 例,未分类 16 例。见表 1。30 名本院健康体检者设为健康对照组,其中男性 17 名,女性 13 名,年龄 26~67 岁,平均(51.0±9.7)岁。

5 血清炎症因子测定 受检者清晨空腹肘静脉采血,运用 ELISA 方法测定炎症因子水平,检测过程严格按双抗体夹心 ELISA 试剂盒说明书操作。

6 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

不同中医证型结直肠癌患者血清炎症因子水平比较(表 2)。脾虚气滞、湿热蕴结、瘀毒内阻证型患者血清炎症因子 IL-6、IL-12、TGF- β_1 水平均高于健康对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。血清 TGF- β_1 水平以瘀毒内阻证型最高,与另两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 IL-6 水平以脾虚气滞证型最高,瘀毒内阻证型次之,湿热蕴结证型最低,脾虚气滞证型与湿热蕴结证型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但脾虚气滞与瘀毒内阻证型、瘀毒内阻与湿热蕴结证型之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 IL-12 水平不同证型之间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

结直肠癌属中医学“肠积”、“脏毒”、“肠癖”、“癥瘕”、“肠覃”、“下痢”、“锁肛痔”等范畴。中医学认为结直肠癌发病病因及发病机制:情志不畅,肝气郁结,气机不畅,侵脾犯胃,加之饮食不节,运化失司,气滞血瘀湿热邪毒蕴结肠道而成。湿热、火毒、瘀滞属病之标,脾虚、肾亏、正气不足为病之本,二者互为因果,由虚而致积,因积而益虚,久则积渐大而体更虚^[5]。本研究发现来院初治的结直肠癌患者以脾虚气滞、湿热蕴结、瘀毒内阻证型多见,气血两虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚

基金项目:国家临床重点专科建设项目资助(2013-2014 年);福建省临床重点专科建设项目资助中医类别(2014 年);福建中医药大学临床专项校管课题(No. XB2014094)

作者单位:福建省肿瘤医院中西医结合科二十二区(福州 350014)

通讯作者:王榕平, Tel:13655053865; E-mail: fjzl-wrp@163.com

DOI:10.7661/j. cjm. 20171207. 297

表 1 不同证型患者一般资料 (例)

证型	例数	性别		临床分期				病理类型	
		男	女	I	II	III	IV	腺癌	其他
脾虚气滞	97	55	42	12	28	36	15	87	10
瘀毒内阻	24	14	10	1	6	9	8	20	4
湿热蕴结	32	17	15	2	4	18	6	29	3
气血两虚	3	1	2	1	0	2	0	3	0
脾肾阳虚	5	0	5	0	1	1	2	4	1
肝肾阴虚	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	161	87	74	16	39	66	31	143	18

表 2 不同中医证型结直肠癌血清 IL-6、IL-12、TGF- β_1 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-12	TGF- β_1
健康对照	30	8.95 \pm 2.60	20.53 \pm 11.16	163.43 \pm 92.80
脾虚气滞	97	15.76 \pm 4.98 ** Δ	44.94 \pm 17.78 **	1 109.69 \pm 904.20 ** Δ
湿热蕴结	32	12.72 \pm 5.36 *	43.66 \pm 14.85 **	1 084.45 \pm 986.85 ** Δ
瘀毒内阻	24	14.71 \pm 6.11 **	41.92 \pm 17.28 **	1 739.78 \pm 2087.24 **

注:与健康对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与瘀毒内阻型比较, $\Delta P < 0.05$;与湿热蕴结型比较 $\Delta P < 0.01$

证型少见,符合疾病初期以邪实为主特点。因气血两虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚证型病例数少,故本研究仅针对脾虚气滞、湿热蕴结、瘀毒内阻 3 个主要证型进行分析。

本研究发现,结直肠癌患者,脾虚气滞、湿热蕴结、瘀毒内阻证型中血清炎症因子 IL-6、IL-12、TGF- β_1 均有不同程度升高,与既往的临床研究结果一致^[6]。说明癌症的微环境中,都存在炎症细胞浸润,炎症细胞及分子影响癌症的发生发展的每个阶段。IL-6 是迄今为止发现的功能最为广泛的细胞因子之一,来源于单核细胞、内皮细胞、甚至胶质细胞,在健康人体中含量少,只有在炎症反应发生或存在肿瘤时 IL-6 才表达异常,且 IL-6 具有促炎和抗炎的双重作用^[7]。本研究发现 IL-6 在脾虚气滞证型中升高幅度最大,而脾虚气滞型常在结直肠初期出现,此时,正邪相争,正气尚强,肿瘤致炎与机体抗炎亦表现明显,这可能是 IL-6 大幅升高的原因之一。IL-12 对多种肿瘤(结肠癌、黑色素瘤、卵巢癌等)的生长和转移具有明显的抑制作用,已证实 IL-12 参与细胞免疫,既能够与 NK 细胞、T 淋巴细胞等协同发挥抗肿瘤效应,也能够通过自身或诱导其他细胞因子如 IFN-7 发挥抗肿瘤作用^[8]。IL-12 在 3 个证型中无特殊偏倚,说明炎症因子出现,既可加重癌症临床症状,同时也是有抑制癌症细胞发展的作用。本研究发现血清 TGF- β_1 在 3 个证型中的表达水平符合消化道肿瘤病变发展过程,随着疾病的恶化, TGF- β_1 浓度逐渐增高。既往的临床研究证实结直肠癌中 TGF- β_1 的表达与肿瘤的浸润转移相关^[9]。瘀毒内阻证中 TGF- β_1 标准差较大,离散程度较大,考虑可能与其中部分病例出现肠梗阻、肠穿孔,而部分病例无此病

症,部分病例病理类型差及样本量较少有关。而 TGF- β_1 具有增加血管的生成诱导细胞外基质的产生进而促进肿瘤的侵袭和转移功能^[10]。因此瘀毒内阻证与 TGF- β_1 表达水平存在一定相关性,可作为中医辨证客观及疾病预后的一个重要指标。

参 考 文 献

- [1] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1073-1081.
- [2] 汤钊猷主编. 现代肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 787-793.
- [3] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010: 114, 126.
- [4] 中华中医药学会. 中华中医药学会标准: 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 26-29.
- [5] 周岱翰主编. 中医肿瘤学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 237.
- [6] 郭勤, 沈守荣, 李夏雨, 等. 炎症因子促进结直肠癌发生发展[J]. *中南大学学报*, 2011, 36(7): 646-649.
- [7] 刘徽, 朱波, 林治华. IL-6 信号通路与肿瘤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(3): 353-355.
- [8] 陈倩倩, 黎霏霏, 曾今诚, 等. IL-12 家族抗肿瘤作用的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(11): 1453-1454.
- [9] 朱晓群, 应月强, 黄文斌, 等. 结直肠癌中 TGF- β 表达与肿瘤浸润转移和血管形成的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2004, 20(1): 79-82.
- [10] 王旭东, 战忠利. TGF- β 及其受体与肿瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(7): 1016-1020.

(收稿: 2016-05-25 在线: 2018-01-09)

责任编辑: 李焕荣
英文责编: 张晶晶