

血清肿瘤坏死因子 α 和血管内皮生长因子与结直肠癌的相关性分析

徐伟¹, 江鸿², 郭燕菊², 戴广海¹

(1. 解放军医学院, 北京 100853; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处)

[摘要] **目的** 探讨结直肠癌患者术前血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 水平与直肠癌临床及病理特征的相关性。**方法** 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测纳入研究对象血清 TNF- α , VEGF 水平, 比较结直肠癌患者与健康对照人群之间差异; 分析 TNF- α , VEGF 与结直肠癌患者临床及病理特征关系。结直肠癌组患者与健康对照组的血清细胞因子水平比较采用 Mann-Whitney U 检验, 细胞因子与临床病理特征的相关性分析采用 Mann-Whitney U 和 Knlskal-Wallis H 方法。**结果** 结直肠癌组和健康对照组血清 VEGF 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结直肠癌组血清 TNF- α 表达水平低于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。肿瘤直径 < 5 cm 患者血清 VEGF 表达水平低于直径 ≥ 5 cm 患者, TNF- α 表达水平高于直径 ≥ 5 cm 患者 ($P < 0.001$)。**结论** 结直肠癌患者术前血清 TNF- α 及 VEGF 水平对结直肠癌的诊断及肿瘤大小预测具有一定的临床价值。

[关键词] 结直肠肿瘤; 肿瘤坏死因子 α ; 血管内皮生长因子类

中图分类号: R735.3 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.015

A correlation analysis of TNF- α , VEGF and colorectal cancer Xu Wei*, Jiang Hong, Guo Yanju, Dai Guanghai (* Medical College of PLA, Beijing 100853, China)

Corresponding author: Dai Guanghai, Email: daigh301@vip.sina.com

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between TNF- α or VEGF levels and clinicopathological features in patients with colorectal cancer. **Methods** The serum levels of TNF- α and VEGF were measured by enzyme-linked immunosorbent assay kits, and compared with healthy controls. The serum levels of cytokines of colorectal cancer patients and healthy controls were compared using Mann-Whitney U test, and the correlation between cytokines and clinicopathological features was analyzed using the Mann-Whitney U and Knlskal-Wallis H methods. **Results** The serum level of VEGF in colorectal cancer patients had no significant difference from those in healthy control ($P > 0.05$). TNF- α in colorectal cancer patients was significantly lower than that of healthy control ($P < 0.001$). The levels of VEGF and TNF- α significantly correlated with tumor size. **Conclusion** The TNF- α and VEGF level of preoperative serum has clinical value for the diagnosis and predicted tumor size.

[Key words] Colorectal neoplasms; Tumor necrosis factor-alpha; Vascular endothelial growth factors

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 大约占人类癌症的 15%^[1-3]。当前的诊断技术和结肠镜检查使得结肠癌早期诊断较为容易, 因此早期结肠癌治愈率相对较高, 达 80%~90%^[4-6]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 由巨噬细胞, 单核细胞, 嗜中性粒细胞分泌, 是涉及全身炎症的细胞因子, 有广泛的抗肿瘤和抗病毒生物活性^[7-10]。血管内皮生长因子 (VEGF) 在上皮、间质、特

别是肿瘤细胞中大量产生。研究提示, VEGF 的血清浓度升高与结直肠癌病变密切相关, 并与疾病的临床分期相关^[11-12]。本研究将结直肠癌患者的术前血清 TNF- α 和 VEGF 水平与健康对照人群的血清细胞因子水平进行比较, 分析其在癌症病变中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2016 年 12 月

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项基金 (320.6750.11076)

作者简介: 徐伟, 主治医师, Email: 18910998563@189.cn

通信作者: 戴广海, 主任医师, 博士生导师, Email: daigh301@vip.sina.com

解放军总医院手术治疗的 146 例经病理学诊断证实为结直肠癌患者的临床资料。其中男 84 例,女 62 例;年龄 18 ~ 89 岁,中位年龄 63 岁。所有患者术前均未进行化疗、放疗、生物治疗及其他抗肿瘤治疗。另外收集 50 例同期健康体检结果正常人员的血清作为健康对照组。

1.2 方法

1.2.1 血清采集 采集手术前 7 d 内的患者外周静脉血样,并将其置于离心管中。血液样本在室温下放置 30 min,并以 2000 g 离心 10 min;血清被分离后,储存在 -70 °C 冰箱中,等待测定。

1.2.2 TNF-α、VEGF 检测 采用 ELISA 试剂盒检测血清 TNF-α、VEGF 浓度。试剂盒由 Abcam 公司生产,严格按照产品说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,结直肠癌组与健康对照组血清细胞因子水平的比较采用 Mann-Whitney U 检验,细胞因子表达水平与各临床病理参数的相关性分析采用 Mann-Whitney U 和 Kruskal-Wallis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNF-α 和 VEGF 的表达 结直肠癌组患者的血清 TNF-α 低于健康对照组 ($P < 0.001$);而结直肠癌组患者的血清 VEGF 与健康对照组差异无统计学意义 ($P = 0.073$)。见表 1。

表 1 两组的 TNF-α 和 VEGF 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	例数	TNF-α	VEGF
健康对照组	50	22.1 ± 5.8	346.4 ± 173.8
结直肠癌组	146	10.4 ± 3.2	428.6 ± 305.5
P 值		<0.001	0.073

2.2 TNF-α 和 VEGF 与临床参数的关系 TNF-α 表达水平与肿瘤大小 ($\geq 5 \text{ cm}$ 者较低) ($P < 0.001$) 和肿瘤分化程度(分化程度低者较低) ($P < 0.001$) 有关;VEGF 表达水平与肿瘤大小 ($< 5 \text{ cm}$ 者较低) 有关 ($P < 0.001$),两者与年龄、性别、原发性肿瘤、局部淋巴结均无显著关联 ($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

TNF-α 具有肿瘤坏死和肿瘤促进活性,可能通过诱导增殖、侵袭和转移而参与致癌过程^[8,13]。有研究表明口腔鳞状细胞癌的唾液 TNF-α 表达水平显著高于健康对照组^[14]。本研究结果显示,结直肠癌患者血清 TNF-α 水平低于健康对照组,差异有统

表 2 结直肠癌患者临床参数与 TNF-α 和 VEGF 表达的关系 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

特征	例数	TNF-α	P_1 值	VEGF	P_2 值
性别			0.132		0.216
男	84	9.8 ± 3.7		433.8 ± 223.4	
女	62	10.6 ± 2.2		383.5 ± 264.7	
年龄			0.059		0.140
<60 岁	49	10.6 ± 3.8		398.2 ± 167.6	
≥60 岁	97	9.8 ± 1.2		459.3 ± 262.5	
肿瘤大小			<0.001		<0.001
<5 cm	47	12.6 ± 3.9		315.6 ± 193.8	
≥5 cm	99	8.7 ± 1.4		493.7 ± 237.1	
原发性肿瘤			0.197		0.062
T1	17	10.5 ± 3.4		452.6 ± 263.7	
T2	20	9.1 ± 1.3		493.8 ± 317.5	
T3	96	9.7 ± 2.6		368.2 ± 146.3	
T4	13	10.8 ± 2.9		395.4 ± 285.1	
局部淋巴结			0.106		0.157
N0	81	10.9 ± 4.0		452.3 ± 361.4	
N1	41	9.6 ± 1.6		379.8 ± 154.6	
N2	24	10.2 ± 2.1		336.1 ± 148.2	
分化程度			<0.001		0.076
高	78	14.8 ± 2.5		444.6 ± 238.7	
中	50	10.5 ± 1.8		365.2 ± 125.4	
低	18	5.4 ± 1.2		386.9 ± 149.3	

计学意义,肿瘤大于 5 cm 和肿瘤分化程度低者血清 TNF-α 水平低 ($P < 0.001$),提示 TNF-α 在抑制结直肠癌的发生、发展中起着重要的作用,可用作结直肠癌预后的评估指标。

VEGF 可诱导肿瘤血管分化及形成,是参与血管生发和成熟的重要条件^[15-16],同时也在肿瘤患者血管相关疾病中扮演重要角色^[17]。VEGF 可表达于正常组织,肿瘤细胞表达水平显著增高^[18]。但本研究表明结直肠癌组患者血清中的 VEGF 水平并不高于健康对照组,受肿瘤分化程度的影响也较小,仅肿瘤大于 5 cm 者血清 VEGF 浓度较高;本研究结果与文献报道其他肿瘤的结果并不相同^[19-20],但也有研究表明头颈部鳞癌和结直肠癌患者血清中的 VEGF 表达水平与健康对照组差异无统计学意义^[21-22]。结直肠癌患者 VEGF 表达水平与肿瘤大小存在一定关联,这与相关文献报道^[22]类似,这提示 VEGF 可能参与了结直肠癌的生长和侵袭性转移,并且可能与患者的预后相关。

参考文献

[1] CANAVESE M, NGO DT, MADDERN GJ, et al. Biology

- and therapeutic implications of VEGF-A splice isoforms and single-nucleotide polymorphisms in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(10):2183-2191.
- [2] RYAN E, SHEAHAN K, CREAVIN B, et al. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 116(1):38-57.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [4] COMPTON CC, GREENE FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond [J]. *CA Cancer J Clin*, 2004, 54(6):295-308.
- [5] AMBE PC, JANSEN S, ZIRNGIBL H. New trend in colorectal cancer in Germany: are young patients at increased risk for advanced colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1):159.
- [6] 王振宇. 结直肠癌 TNM 分期的现状及发展方向 [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2015, 4(1):5-7.
- [7] WAJANT H, PFIZENMAIER K, SCHEURICH P. Tumor necrosis factor signaling [J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(1):45-65.
- [8] MAJUMDAR I, AHUJA V, PAUL J. Altered expression of tumor necrosis factor α -induced protein 3 correlates with disease severity in ulcerative colitis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9420.
- [9] JANG MK, KIM HS, CHUNG YH. Clinical aspects of tumor necrosis factor- α signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(17):2799-2808.
- [10] TUNG CH, LU MC, LAI NS, et al. Tumor necrosis factor- α blockade treatment decreased CD154 (CD40-ligand) expression in rheumatoid arthritis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183726.
- [11] TAS F, TILGEN YASASEVER C, KARABULUT S, et al. Clinical significance of serum interleukin-18 (IL-18) levels in patients with gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70(1):19-23.
- [12] KWON KA, KIM SH, OH SY, et al. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6, and C-reactive protein level in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(3):203.
- [13] MOCELLIN S, NITTI D. TNF and cancer: the two sides of the coin [J]. *Front Biosci*, 2008, 13:2774-2783.
- [14] POLZ-DACEWICZ M, STRYCHARZ-DUDZIAK M, DWORZANŃSKI J, et al. Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections [J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11(1):45.
- [15] WANG S, LIU H, REN L, et al. Inhibiting colorectal carcinoma growth and metastasis by blocking the expression of VEGF using RNA interference [J]. *Neoplasia*, 2008, 10(4):399-407.
- [16] LIU L, QIN S, ZHENG Y, et al. Molecular targeting of VEGF/VEGFR signaling by the anti-VEGF monoclonal antibody BD0801 inhibits the growth and induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(3):166-176.
- [17] WAKABAYASHI Y, IWAYA M, AKITA M, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by urothelial carcinoma expressing vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and osteopontin [J]. *Intern Med*, 2016, 55(6):651-656.
- [18] FRIEDRICH RE, KLAPDOR R, HAGEM C, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in sera of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma patients [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(5):1765-1766.
- [19] 李兆沛, 韩俊庆, 孟祥文, 等. 结直肠癌患者术前检测血清血管内皮生长因子白细胞介素 6 及 C 反应蛋白的临床意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(10):795-799.
- [20] SOBOL-MILEJSKA G, MIZIA-MALARZ A, MUSIOL K, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in children with brain tumours [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(4):571-575.
- [21] ANDISHEH-TADBIR A, HAMZAVI M, REZVANI G, et al. Tissue expression, serum and salivary levels of vascular endothelial growth factor in patients with HNSCC [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80(6):503-507.
- [22] MEHRABANI D, SHAMSDIN SA, DEHGHAN A, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor and complement 3a levels in patients with colorectal cancer in southern Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22):9713-9717.

(收稿日期:2017-07-20)