

胃癌患者血清 TNF- α 的水平及意义

陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林

陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林,徐州医学院附属医院消化科 江苏省徐州市 221002

项目负责人:陈剑群,221002,江苏省徐州市淮海西路99号,徐州医学院附属医院消化科. chenjianq@pub.xz.jsinfo.net

电话:0516-5802493 传真:0516-5802297

收稿日期:2002-10-18 接受日期:2002-11-25

摘要

目的:探讨检测肿瘤坏死因子(TNF- α)血清水平对于判断胃癌临床分期的价值和意义。

方法:应用酶联免疫标记法(ELISA)检测胃镜活检病理、手术切除证实的胃癌患者以及晚期姑息治疗的胃癌患者103例血清 TNF- α 水平,并与 26 例确诊为浅表性胃炎患者比较。

结果:早期、中期、晚期和终末期胃癌患者血清 TNF- α 水平(135.46 ± 27.5 , 238.9 ± 55.8 , 252.04 ± 34.7 和 202.86 ± 53.3 pg/mL)显著高于胃炎患者(60.41 ± 11.4 pg/mL, $P < 0.01$),而中晚期患者也显著高于早期患者($P < 0.01$)。

结论:早期检测 TNF- α 有助于胃癌的临床分期、观察治疗效果和判断预后与复发,可作为辅助诊断指标。

陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林. 胃癌患者血清 TNF- α 的水平及意义. 世界华人消化杂志 2003;11(5):668-669

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/668.htm>

0 引言

胃癌是消化道肿瘤中最常见的恶性肿瘤,也是发病最为隐袭的肿瘤之一,因而约三分之二的患者出现明显症状就诊时,已经处于中晚期,丧失了手术根治的机会。如果早期通过较为特异手段判断肿瘤的发展阶段,采取合理治疗方法,患者生命质量将得到改善;以免不必要的手术导致病情恶化,加速病情进展使患者死亡。肿瘤坏死因子(TNF- α)是一种由激活的巨噬细胞所分泌的细胞因子,参与机体多种生理、病理和免疫过程。临床研究发现,低浓度 TNF- α 可活化中性粒细胞,刺激单核细胞,激活巨噬细胞,还可通过 T、B 淋巴细胞的调节来影响特异和非特异性免疫功能。高浓度 TNF- α 则可抑制免疫反应,导致机体生理功能紊乱^[1-6]。本研究检测了胃镜活检及手术治疗确诊的胃癌患者术前 TNF- α 血清浓度,并按临床分期进行比较,以探讨早期检测的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 全部病例来自 1999-02/2002-08 消化科门诊

行胃镜检查、外科住院手术的患者,终末期胃癌为内科住院患者。共 103 例,男 86 例,女 17 例;年龄 25-80 岁,平均 42.5 ± 16.3 岁。根据胃镜活检病理、术后病理及淋巴结检查,病理类型为胃腺癌 67 例,低分化癌 16 例,未分化癌 15 例,印戒细胞癌 5 例。临床分期:(1)早期胃癌:病灶局限,仅侵犯黏膜下层,无淋巴结转移,共 32 例;(2)中期胃癌:侵犯黏膜下层,有少数胃周淋巴结转移,共 29 例;(3)晚期胃癌:手术时有胃周围及腹腔淋巴结转移,伴有腹水,手术仅为姑息性治疗,共 25 例;(4)终末期胃癌:手术后复发或化疗后晚期胃癌,有各种并发症,治疗仅为支持性维持,共 17 例。对照组随机选择胃镜检查的浅表性胃炎 26 例,年龄 22-65 岁,平均 40.8 ± 10.6 岁。

1.2 方法 在患者胃镜检查当天或次日晨抽取空腹肘静脉血 2 mL,用 EDTA 抗凝,高速离心取上清液待测,或放置 -20℃ 冰箱保存。TNF- α 测定按酶联免疫黏附法(ELISA),以 pg/mL 为单位表示血清含量。

统计学处理 用 $\bar{x} \pm s$ 表示血清 TNF- α 水平,采用 PEMS 软件包中的方差分析和 t 检验,统计各组之间的差异性。

2 结果

2.1 胃镜对胃癌分期诊断的评价 由胃镜直接诊断的原位癌仅 11 例,手术治疗 8 例,而其中 6 例手术发现局部浸润,2 例已有病理上的局部淋巴结转移。3 例原位癌在内镜下微波治疗,目前仍在随访。中晚期胃癌的内镜表现与病理符合率可达 80% 以上。

2.2 临床各期胃癌血清 TNF- α 浓度测定结果 (见表 1)

表 1 临床各期胃癌患者血清 TNF- α 测定结果($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	TNF- α
早期胃癌	32	135.46 ± 27.5^a
中期胃癌	29	238.86 ± 53.3^{ab}
晚期胃癌	25	252.04 ± 34.7^{ab}
终末期胃癌	17	202.93 ± 55.8^{ab}
浅表性胃炎	26	135.46 ± 11.4

^a $P < 0.01$, vs 浅表性胃炎; ^b $P < 0.01$, vs 早期胃癌患者。

3 讨论

大量的实验和临床研究表明,胃癌的发生与机体免疫功能缺陷有关,而且随着病情恶化免疫功能也明显降低^[1,2]。胃肠道黏膜本身含有大量免疫细胞和淋巴样组织,也是重要的免疫器官。消化道发生肿瘤后,机体

免疫功能降低的原因是多方面的,其中由肿瘤自分泌或旁分泌的肿瘤坏死因子(TNF- α)大量产生,血液中浓度过高,可对机体产生明显的损害,即为原因之一^[4-6]。晚期胃癌患者已经出现转移浸润免疫器官和组织,直接损害免疫系统,细胞免疫功能和体液免疫功能均明显降低。从本组资料也看出这种趋势。终末期患者由于恶液质,机体缺乏应激能力,TNF- α 反而降低。

研究发现TNF- α 可抑制某些肿瘤细胞的生长,因而具有抗肿瘤活性,被认为是一种炎症递质。正常机体内分泌少量的TNF- α ,可活化中性粒细胞,刺激单核细胞,激活巨噬细胞,起到保护作用^[3-15],有的学者将TNF- α 应用于治疗各种肿瘤患者和其他自身免疫性疾病。浅表性胃炎是消化科最常见的一种轻型胃炎,基本不影响机体各项功能,测出低浓度的TNF- α 属于正常范围,而胃癌患者血清TNF- α 浓度是明显上升的,并与病情发展有关(见表1)。当然,升高的TNF- α 可促进肿瘤血管生成,使肿瘤组织能吸收更多的营养物质,促进瘤细胞生长;升高的TNF- α 还激活金属蛋白酶等某些基质降解酶的活性,使基质分解,有利于癌细胞向周围组织浸润并转移^[6-9]。因此,肿瘤进展恶化伴随着TNF- α 的升高。对于疑诊胃癌患者,早期检测血液TNF- α 浓度,可以判断病情、指导治疗。当初诊患者TNF- α 显著升高时,肿瘤可能早期转移;手术后TNF- α 持续升高,提示复发和广泛转移。

4 参考文献

- 1 张学庸主编. 胃癌的基础研究与临床. 第1版. 北京:科学出版社, 1996:10-12
- 2 陈剑群,吴克俭,费素娟,金玉,刘同珞. 榄香烯注射液对恶性肿瘤患者外周血T淋巴细胞亚群的影响. 中国肿瘤临床 1996;23:299-300
- 3 Tsimberidou AM, Giles FJ. TNF-alpha targeted therapeutic approaches in patients with hematologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:277-286
- 4 Terlikowski SJ. Tumour necrosis factor and cancer treatment: a historical review and perspectives. *Rocz Akad Med Bialymst* 2001;46:5-18
- 5 van der Veen AH, Seynhaeve AL, Breurs J, Nooijen PT, Marquet RL, Eggermont AM. In vivo isolated kidney perfusion with tumour necrosis factor alpha(TNF-alpha) in tumour-bearing rats. *Br J Cancer* 1999;79:433-439
- 6 Lejeune FJ, Ruegg C, Lienard D. Clinical applications of TNF-alpha in cancer. *Curr Opin Immunol* 1998;10:573-580
- 7 Nakamoto T, Inagawa H, Takagi K, Tashiro K, Yoshimura H, Nishizawa T, Honda T, Kanou J, Muto Y, Amm E, Soma G. Pharmacokinetics of isolated hepatic perfusion with high dose tumor necrosis factor in rat model. *Anticancer Res* 2000;20:619-622
- 8 Manusama ER, Nooijen PT, Ten Hagen TL, Van Der Veen AH, De Vries MW, De Wilt JH, Van Ijken MG, Marquet RL, Eggermont AM. Tumor necrosis factor-alpha in isolated perfusion systems in the treatment of cancer: the Rotterdam pre-clinical-clinical program. *Semin Surg Oncol* 1998;14:232-237
- 9 Seynhaeve AL, de Wilt JH, van Tiel ST, Eggermont AM, ten Hagen TL. Isolated limb perfusion with actinomycin D and TNF-alpha results in improved tumour response in soft-tissue sarcoma-bearing rats but is accompanied by severe local toxicity. *Br J Cancer* 2002;86:1174-1179
- 10 Lans TE, ten Hagen TL, van Horsen R, Wu PC, van Tiel ST, Libutti SK, Alexander HR, Eggermont AM. Improved antitumor response to isolated limb perfusion with tumor necrosis factor after upregulation of endothelial monocyte-activating polypeptide II in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:812-819
- 11 Lejeune FJ, Ruegg C, Lienard D. Clinical applications of TNF-alpha in cancer. *Curr Opin Immunol* 1998;10:573-580
- 12 Saito S, Kasai Y, Nomoto S, Fujiwara M, Akiyama S, Ito K, Nakao A. Polymorphism of tumor necrosis factor in esophageal, gastric or colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001;48:468-470
- 13 Sheen-Chen SM, Chen HS, Ho HT, Chen WJ, Sheen CC, Eng HL. Effect of bile acid replacement on endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha production in obstructive jaundice. *World J Surg* 2002;26:448-450
- 14 Kulik G, Carson JP, Vomastek T, Overman K, Gooch BD, Srinivasula S, Alnemri E, Nunez G, Weber MJ. Tumor necrosis factor alpha induces BID cleavage and bypasses antiapoptotic signals in prostate cancer LNCaP cells. *Cancer Res* 2001;61:2713-2719
- 15 De Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G, van Tiel ST, de Bruijn EA, Eggermont AM. Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 2000;82:1000-1003