

胃肠道恶性肿瘤病人微量元素及相关生化指标变化的研究

金遵禹 王 玮 沈坤堂 朱世钧

摘要 对胃肠道癌肿病人血清和组织中多种微量元素含量及某些相关生化指标进行了系统测定与研究。结果:(1)胃肠道肿瘤病人血清中硒和超氧化物歧化酶的含量降低极为显著, Cu/Zn 比值倒置, 血清中铁降低。(2)术后 6 小时血清锌急骤下降, 大多数微量元素也有下降。(3)胃肠道癌肿组织硒含量高于癌周, 更高于正常粘膜。说明病人体内抗氧化能力明显降低, 可能是肿瘤发生、发展的高危因素。

关键词 胃肠道肿瘤 微量元素 超氧化物歧化酶 铜蓝蛋白

Alternations of trace element and related biochemical parameters in patients with gastro-colonic cancer

Jin Zunyu, Wang Wei, Sheng Kuntang, et al

Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008

Abstract Serum and tissue levels of trace element and related biochemical parameters were investigated in patients with gastrocolonic cancer and in healthy adults. The results showed that patients with gastrocolonic cancer had decreased serum selenium SOD levels, the ration of Cu/Zn, and serum iron concentration. As compared to those of normal, whereas, cancerous tissue selenium contents were significantly higher than those in normal and adjacent tumor tissues. It appears that low antioxidant function is a risk factor in the etiopathology of human cancer. In addition, serum zinc decreased rapidly after operation for 6 hours.

Key words Gastrocolonic cancer Trace element SOD Ceruloplasmin

微量元素是指占人体总重量 1/10 000 以下的元素, 目前比较明确的人体必需微量元素有 14 种, 铁、铜、锌、锰、硒、镍、铬、钴、钼、钒、锡、锶、氟、碘。70 年代, 人们对微量元素在生命过程中的意义、生理功能、代谢过程、缺乏所致疾病等有了基本认识。在外科微量元素逐渐受到重视, 尤其近年来微量元素与癌肿关系的研究^[1,2], 以及完全胃肠外营养(TPN)期间病人血清微量元素的缺乏^[3], 受到许多学者的关注。但以往研究仅

限于血液或组织样品中个别元素含量测定与研究, 系统性研究报道不多。为此, 我们对胃肠道恶性肿瘤患者血清和组织中多种微量元素含量以及某些相关生化指标进行比较系统的测定与研究, 以探讨微量元素与恶性肿瘤发生、发展的内在联系

材料与方法

一、研究对象

1. 选择 1993 年 9 月~1994 年 1 月 20 例临床及病理证实为胃肠道恶性肿瘤患者, 其中胃癌 10 例, 结肠癌 10 例。男性 12 例, 女性 8 例。年龄 28~65 岁, 平均 51 岁。所

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科(金遵禹、沈坤堂), 核医学科(朱世钧), 福建省人民医院肿瘤科(王 玮)

有观察对象均住南京地区,且术前患者心、肺、肝、肾均无明显异常。术前血红蛋白 80g/L 以上。

2. 健康对照组选自同一地区 30 例体格检查和实验室检查合格的健康者。男性 19 例,女性 11 例。年龄 30~61 岁,平均 45 岁。

二、标本收集

1. 健康对照组采血一次,胃肠道肿瘤患者血标本取自术前 1 天、术后 6 小时、术后 2 天、术后 4 天及恢复饮食后 5~6 天,标本均取空腹血。标本离心后取上层血清盛放在带玻塞的经硝酸处理过的试管内。术后患者禁食且接受 TPN 治疗至少 4 天,TPN 营养液含葡萄糖、脂肪和氨基酸(TPN 营养液系华瑞制药公司生产),氮 $0.2\text{g}^{-1}\cdot\text{kg}\cdot\text{d}^{-1}$,能量 $40\text{kcal}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,对输入营养液数次抽样检测表明,营养液内所含微量元素极低,可忽略不计。

2. 组织标本取自胃肠道肿瘤患者根治性术后切取的瘤肿组织,取样 3 处。I 组取癌肿中心组织并要求是不带坏死组织的实质性肿瘤;II 组取癌肿边缘即距离癌肿 5cm 以内肉眼为正常的粘膜组织,III 组取离癌肿 5cm 以外的正常粘膜,原则上该组标本距癌肿越远越好。所取标本用去离子水冲洗 3~5 遍。冲尽残留血污,用滤纸吸干后分析天平精确称量 1 克湿重组织。

三、测定方法

1. 取 1ml 血清,冷消化约 36 小时,热消化(100℃左右)约 24 小时,定容 4ml,试剂空白亦定容 4ml。

2. 取 1 克湿重组织,冷消化约 36 小时,电热板上热消化 100℃左右约 24 小时,溶液呈无色透明后定容 5ml。

3. 微量元素锌、铜、铁、使用美国 Perkin-Elmer 公司 P400 型等离子体发射光谱仪测定;镍、铬、锰使用 Perkin-Elmer 公司 3030 型原子吸收分光光度计测定(无火焰法);硒使

用江苏金坛玻璃仪器厂生产的 VA-90 氢化物发生器和上海分析仪器厂 3200 型原子吸收分光光度计测定。以上方法变异系数(CV)小于 2.5%,回收率在 95%以上。

4. 超氧化物歧化酶(SOD),铜蓝蛋白(CP)用放射免疫法测定。

结 果

一、术前肿瘤组与对照组血清微量元素比较

经 *t* 检验肿瘤病人术前血铁降低($P < 0.05$),Cu/Zn 比值升高($P < 0.05$),硒较对照组明显下降($P < 0.01$),如表 1 所示。

二、胃肠道肿瘤病人手术前后血清微量元素的变化

经 *t* 检验血清锌在术后 6 小时降低明显($P < 0.05$),而后逐渐上升(表 2)。

三、胃肠道肿瘤病人 3 种组织中微量元素的变化见表 3

四、胃肠道肿瘤病人手术前后某些生化指标的变化

经 *t* 检验,超氧化物歧化酶术前明显低于对照组($P < 0.01$),而铜蓝蛋白的变化无统计学意义(表 4)。

表 1 术前两组微量元素的比较($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

	肿瘤组	对照组
Zn	15.91 ± 7.34	17.28 ± 6.58
Cu	18.10 ± 12.59	16.37 ± 3.31
Fe	14.51 ± 7.52 *	22.92 ± 7.88
Ni	0.65 ± 0.32	0.59 ± 0.41
Se	1.27 ± 0.39 * *	1.75 ± 0.47
Cr	19.01 ± 16.16	12.12 ± 7.31
Mn	14.56 ± 11.29	23.48 ± 13.11

* $P < 0.05$; * * $P < 0.01$

讨 论

微量元素个体差异较大,不同地区、民族、国籍、饮食习惯均影响其结果,但在同一地区前瞻性研究所得结论具有可信性。

表 2 胃肠道肿瘤病人围手术期血清中微量元素的变化($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

	术前 1 天	术 后			恢复饮食后
		6 小时	2 天	4 天	
Zn	15.91 ± 7.34	10.09 ± 5.35 *	12.70 ± 2.75	13.92 ± 6.98	14.53 ± 3.36
Cu	18.10 ± 12.59	17.15 ± 1.73	16.84 ± 7.55	19.99 ± 7.87	16.21 ± 7.24
Fe	14.51 ± 7.52	16.05 ± 8.06	12.71 ± 7.88	13.43 ± 6.80	13.97 ± 6.45
Ni	0.65 ± 0.32	1.71 ± 0.38	0.68 ± 0.30	0.54 ± 0.30	0.65 ± 0.33
Se	1.27 ± 0.39	1.08 ± 0.39	1.07 ± 0.32	1.01 ± 0.32	1.30 ± 0.39
Cr	19.81 ± 16.16	18.27 ± 3.06	15.77 ± 9.04	14.42 ± 6.54	18.85 ± 10.96
Mn	14.56 ± 11.29	14.56 ± 5.64	12.38 ± 10.01	6.01 ± 4.19 *	8.74 ± 4.37

* $P < 0.05$ (与术前比)表 3 肿瘤患者三种组织中微量元素的变化($\bar{x} \pm s$)

	肿瘤组织	肿瘤边缘组织	正常粘膜组织
Zn	17.61 ± 7.35	18.59 ± 8.49	16.29 ± 6.71
Cu	2.45 ± 1.31 *	2.05 ± 0.88	1.54 ± 0.67
Fe	37.19 ± 28.51	37.31 ± 23.98	37.60 ± 20.24
Ni	1.73 ± 2.04	1.63 ± 1.80	1.23 ± 1.68
Se	0.18 ± 0.03 * *	0.15 ± 0.03 [△]	0.12 ± 0.02 [○]
Cr	0.22 ± 0.09 *	0.18 ± 0.01	0.19 ± 0.06
Mn	0.54 ± 0.34	0.62 ± 0.35	0.61 ± 0.30

* $P < 0.05$, * * $P < 0.01$ 癌肿组织与正常粘膜组织; $\Delta P < 0.05$ 癌肿组织与癌周组织; $\circ P < 0.05$ 癌周组织与正常粘膜组织表 4 肿瘤病人与微量元素有关的生化指标的变化($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

	术前 1 天	术后 4 天	健康对照组
CP	2.77 ± 0.38	2.61 ± 0.23	2.70 ± 0.37
SOD	13.90 ± 6.47	11.99 ± 4.85	26.02 ± 13.92 * *

* * $P < 0.01$ 与术前 1 天组比较

通过对血清和组织中微量元素的比较,发现胃肠道肿瘤患者血清中铁、硒的含量较健康人明显降低,血清中锌、锰也有不同程度的下降趋势,分析其可能的原因有:(1)胃肠道肿瘤患者术前有不同程度的消化道梗阻、出血等导致营养不良;(2)消化道肿瘤患者有不同程度的食欲下降,导致微量元素的摄入减少;(3)肿瘤生长消耗一部分体内的微量元素;(4)胃癌病人胃液减少,影响了铁的吸收。

胃肠道肿瘤患者血清硒浓度明显低于正常组,而癌肿组织中硒含量高于癌肿边缘,且后者又高于正常粘膜组织,呈一明显的阶梯型下降分布,而且胃肠道肿瘤患者血清中超氧化物歧化酶明显降低。现知硒是谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活性因子^[4],硒谷胱甘肽过氧化物酶、维生素 E、超氧化物歧化

酶等都具有极强的抗氧化能力,能消除自由基和防止脂类过氧化物的形成,而自由基反应在细胞癌变过程中起重要作用。实验研究表明,缺硒使 T 细胞介导的肿瘤非特异性免疫受抑制^[5,6]。由于硒有肯定的抗癌作用,推测低血硒是胃肠道肿瘤发生、发展的高危因素之一,而癌肿组织中高硒浓度是否与人体抗肿瘤免疫反应有关,值得进一步研究。

本实验发现癌组织中铜含量较正常组织高,与报道一致^[7]。已知过氧化物在癌的发病机制中占有重要作用,铜是构成细胞色素氧化酶及超氧化物歧化酶的重要物质,对消除氧化还原产生的自由基,防止细胞的损害起一定作用。癌肿患者体内代谢的紊乱,血和组织中铜的变化推测是机体适应这种变化的反应。本研究发现胃肠道肿瘤血清中铜高

锌低, 尽管较对照组无明显差别, 但 Cu/Zn 比值的变化却有统计学差异。对照组 Cu/Zn 比值 0.92, 肿瘤组术前 1.20, 比例明显倒置, 术后短期 Cu/Zn 比值逐渐下降。国外有学者报道, 消化道肿瘤病人术后 Cu/Zn 比值接近正常对照组, 肿瘤复发 Cu/Zn 比值再次升高^[8]。所以我们认为血清铜、锌比值有助于观察疾病的活动和预防复发, 比血清锌、铜值更有意义。

铬是人体必需的微量元素之一, 参与机体糖和脂肪的代谢, 三价铬有重要营养作用, 而六价铬可干扰许多重要酶的活性, 损害肝和肾并诱发恶性肿瘤。本试验发现癌组织中铬含量高, 其机制有待进一步研究。

本组资料表明胃肠道肿瘤术后 6 小时血清锌下降极为明显而后逐渐回升, 这种回升不伴有治疗性锌的补充, 这与应激状态锌向创伤组织流动及尿中排出量增多有关。Tengrup 等^[9]1981 年进行同位素方法的研究, 结果表明术后短暂的血清锌下降, 与创伤处早期肉芽的胶原积累有肯定的影响。结合消化道肿瘤患者术前低锌, 故手术前后对某些疾病补充外源性锌是有根据的, 尤其在瘘管、溃疡等锌吸收不良引起创口愈合困难时更有意义。术后血清铜也呈上升趋势, 至术后 4 天达到高峰。其改变意义有待进一步研究。有人认为手术后血清中肝脏产生的反应蛋白——铜蓝蛋白的浓度增加, 创伤刺激白细胞等因素导致铜的重新分布而引起血清铜增加。但本研究发现术后血清铜蓝蛋白浓度并无多大改变, 故倾向于后一种观点, 有报道术后肝脏内铜显著降低^[10]。

有研究发现术后禁食期间大多数患者微量元素呈降低趋势, 结合胃肠道患者术前即有不同程度的微量元素降低, 因此长期 TPN 患者易发生微量元素的缺乏, 有些患者即使短期也发生微量元素缺乏^[4]。故有理由认为术后尽管短期 TPN 的胃肠道肿瘤患者, 补充适量的微量元素是安全而且必要。

本研究通过临床观察证明:

1. 胃肠道恶性肿瘤患者血清中硒和超氧化物歧化酶的含量降低极为显著, 为胃肠道肿瘤发生、发展的高危因素。肿瘤组术前血清中 Cu/Zn 比值倒置, 血清中铁降低, 但铁蛋白与对照组无明显变化。

2. 胃肠道恶性肿瘤患者术后 6 小时血清锌急骤下降, 而后逐渐上升, 提示锌参与创口的愈合, 大多数元素在术后禁食期有进行性下降的趋势, 故围手术期补充微量元素是必要的。

3. 胃肠道肿瘤患者癌肿组织中硒含量高于癌肿边缘组织而后者又高于正常粘膜, 呈一明显的阶梯性下降。铜、锌也有类似现象。

参 考 文 献

- 1 Rauhumi HM. Trace metals and neoplasia. Trace Element in Medicine, 1993, 10:13.
- 2 Guigui B, Mavier P, Lesco MC. et al. Copper and copper-binding protein in liver tumors. Cancer, 1988, 61:1155.
- 3 Maclain CJ. Nutritional support: Micronutrients. J Parent Ent Nutr, 1981, 5:424.
- 4 Korpela H, Nautinen LS, Kumpulainen J. Low serum selenium and glutathione peroxidase activity in patients receiving short-term total parenteral nutrition. Int J Vitam Nutr Res, 1989, 59:80.
- 5 Meeker HC, Eskew ML, Scheuchzuber W. Antioxidant effects on cell-mediated immunity. J leukocyte Biol, 1985, 38:451.
- 6 胡先珍, 张友会. 缺硒和补硒对小鼠肿瘤免疫反应的影响. 中华肿瘤杂志, 1990, 12:328.
- 7 Margalioth EJ, Schenker JG, Chevion M, et al. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. Cancer, 1983, 52:868.
- 8 Inutsuka S, Araki S. Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. Cancer, 1978, 42:626.
- 9 Tengrup I, Ahonen J, Zederteldt B, et al. Influence zinc of synthesis and the accumulation of collagen in early granulation tissue. S G O, 1981, 152:323.
- 10 Tulikouna I, Vuri E. Effect of total parenteral nutrition on the zinc, copper, and manganese status of patients with catabolic disease. Scand J Gastroenterol, 1986, 21:421.

(收稿:1995-04-07 修回:1995-09-11)