

胃肠道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

提要 本文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, 结果是: 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; 术后 6 h 血清锌急骤下降, 大多数微量元素也有下降; 胃肠道癌肿组织硒含量高于癌周; 更高于正常粘膜。综合以上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; 铁蛋白; 超氧化物歧化酶; 铜蓝蛋白

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, 即铁、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, 在外科领域中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], 以及全肠外营养(TPN)期间病人血清微量元素的缺乏^[3]受到许多学者的关注。但以往的研究仅限于血液或组织样品中个别元素含量测定, 系统性研究的报道不多。为此, 我们对胃肠道恶性肿瘤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, 进行了比较系统的测定与研究, 试图探讨微量元素与恶性肿瘤发生、发

展的内在联系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

自 1993 年 9 月至 1994 年 1 月选择 20 例临床及病理证实为胃肠道恶性肿瘤病人, 其中胃癌 10 例, 结肠癌 10 例, 男性 12 例, 女性 8 例, 年龄 28~ 65(平均 51)岁。所有观察对象均住南京地区, 且术前病人心、肺、肝、肾均无明显异常, 术前血红蛋白 80 g/L 以上。

南京大学医学院附属鼓楼医院(南京, 210008)

普外科 核医学科

现在福建省人民医院肿瘤科

6 Levintow L, Eagle H, Pitz KA. The role of glutamine in protein biosynthesis in tissue culture. *J Biol Chem*, 1957; 227: 929

7 Wallace C, Keast D. Glutamine and macrophage function. *Metabolism*, 1992; 41(9): 1016

8 Ogle CK, Ogle JD, Mao JX, *et al*. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. *JPEN*, 1994; 18(2): 128

9 Rene RWJ, Vander Hulst. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet*, 1993; 341(29): 1363

10 Wendy L Franbel, Wei Zhang, Juan Alfonso, *et al*. Glutamine Enhancement of structure and function in transplanted small intestine in the rat. *JPEN*, 1993; 17(1): 47

11 Parry Billings M, Baigrie KJ, Lamont PM, *et al*. Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels. *Arch Surg*, 1992; 127(10): 1237.

(1995- 06- 27 收稿)



健康对照组选自 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(平均 45) 岁。该组成员亦居住南京地区。

1.2 标本收集

所有血清标本均用一次性注射器行外周静脉穿刺取得。健康对照组采血 1 次, 胃肠道肿瘤病人血标本取自术前 1 天, 术后 6 h, 术后 2 d, 术后 4 d 及恢复饮食后 5~ 6 d, 除术后 6 h 外, 其余标本均取空腹血。标本离心后取上层血清盛放在带塞子的经硝酸处理过的试管内。

在术后病人禁食且接受 TPN 治疗至少 4 d, 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)。经对输注营养液后数次抽血检测表明, 营养液内所含微量元素极低, 可忽略不计。

所有组织标本取自胃肠道肿瘤病人根治性术后切取的癌肿组织, 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标本; II 组取癌肿边缘即距离癌肿 5 cm 以内肉眼示为正常的粘膜组织; III 组取距癌肿 5 cm 以外的正常粘膜, 该组标本原则上距癌肿越远越好, 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, 用分析天平精确称量 1 g 湿重组织。

1.3 测定方法

1.3.1 取 1 ml 血清, 经 4 ml HNO₃ + HClO₄ 5 ml 冷消化约 36 h, 电热板上热消化 (100℃ 左右) 约 24 h, 定容 4 ml, 试剂空白亦定容 4 ml

1.3.2 取 1 g 湿重组织, 经 4 ml HNO₃ + HClO₄ 10 ml 冷消化约 36 h, 电热板上热消化 (100℃ 左右) 约 24 h, 溶液呈无色透明后定容 5 ml

1.3.3 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。

1.3.4 相关生化指标测定如下: 碱性磷酸酶 (AKP) 用 King-A rstrong 法; 铁蛋白 (SF)、超氧化物歧化酶 (SOD)、铜蓝蛋白 (CP) 用放射免疫法测定。

2 结 果

2.1 术前胃肠道肿瘤组与健康对照组血清微量元素的比较 经 *t* 检验肿瘤病人术前血清铁降低 ($P < 0.05$), 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。

2.2 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 h 降低明显 ($P < 0.05$), 而后逐渐上升 (表 2)。

2.3 胃肠道肿瘤病人三种组织中微量元素的变化 详见表 3。

2.4 胃肠道肿瘤病人手术前后某些生化指标的变化 经 *t* 检验, 除超氧化物歧化酶在术前明显低于对照组 ($P < 0.01$) 外, 其余生化指标的变化无统计学意义 (表 4)。

2.5 胃肠道肿瘤病人术前微量元素与相关生化指标相关性检验 经 *t* 检验发现铜与铜蓝蛋白的相关性密切 (表 5)。

表 1 术前两组微量元素的比较 ($\bar{x} \pm s$)

元素	单位	胃肠道肿瘤组 (术前 $n=20$)	健康对照组 ($n=30$)
Zn	$\mu\text{mol/L}$	15.91 ± 7.34	17.28 ± 6.58
Cu	$\mu\text{mol/L}$	18.10 ± 12.59	16.37 ± 3.31
Fe	$\mu\text{mol/L}$	14.51 ± 7.52*	22.92 ± 7.88
Ni	$\mu\text{mol/L}$	0.65 ± 0.32	0.59 ± 0.41
Se	$\mu\text{mol/L}$	1.27 ± 0.39**	1.75 ± 0.47
Cr	nmol/L	19.81 ± 16.16	12.12 ± 7.31
Mn	nmol/L	14.56 ± 11.29	23.48 ± 13.11

* $P < 0.05$ vs 健康对照组; ** $P < 0.01$ vs 健康对照组

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

元素	单位	术前 1 d (n= 20)	术 后			恢复饮食后 (n= 20)
			6h (n= 6)	2d (n= 20)	4d (n= 20)	
Zn	$\mu\text{mol/L}$	15.91 \pm 7.34	10.09 \pm 5.35*	12.70 \pm 2.75	13.92 \pm 6.98	14.53 \pm 3.36
Cu	$\mu\text{mol/L}$	18.10 \pm 12.59	17.15 \pm 1.73	16.84 \pm 7.55	19.99 \pm 7.87	16.21 \pm 7.24
Fe	$\mu\text{mol/L}$	14.51 \pm 7.52	16.05 \pm 8.06	12.71 \pm 7.88	13.43 \pm 6.80	13.97 \pm 6.45
NI	$\mu\text{mol/L}$	0.65 \pm 0.32	0.71 \pm 0.38	0.68 \pm 0.30	0.54 \pm 0.30	0.65 \pm 0.33
Se	$\mu\text{mol/L}$	1.27 \pm 0.39	1.08 \pm 0.39	1.07 \pm 0.32	1.01 \pm 0.32	1.30 \pm 0.39
Cr	nmol/L	19.81 \pm 16.16	18.27 \pm 3.08	15.77 \pm 9.04	14.42 \pm 6.54	18.85 \pm 10.96
Mn	nmol/L	14.56 \pm 11.29	14.56 \pm 5.64	12.38 \pm 10.01	6.01 \pm 4.19*	0.74 \pm 4.37

* $P < 0.05$ (与术前比)

表 4 肿瘤病人与微量元素有关的生化指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

生化指标	单位	术前 1 d (n= 20)	术后 4 d (n= 20)	健康对照组 (n= 20)
碱性磷酸酶(AKP)	u	8.06 \pm 2.70	7.20 \pm 1.40	5~ 12
铁蛋白(SF)	nmol/L	2.80 \pm 2.53	3.90 \pm 2.91	2.84 \pm 1.90
铜蓝蛋白(CP)	$\mu\text{mol/L}$	2.77 \pm 0.38	2.61 \pm 0.28	2.70 \pm 0.37
超氧歧化酶(SOD)	nmol/L	13.90 \pm 6.47	11.99 \pm 4.85	26.02 \pm 13.92**

** $P < 0.01$ vs 术前 1 d 组

表 5 肿瘤病人术前微量元素与生化指标的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	微量元素	生化指标	r	P 值
Zn & AKP ($\mu\text{mol/L} \times \text{U}$)	15.91 \pm 7.34	8.60 \pm 2.70	0.06	> 0.05
Cu & CP ($\mu\text{mol/L} \times \mu\text{mol/L}$)	18.10 \pm 12.59	2.77 \pm 0.38	0.53	< 0.01
Fe & SF ($\mu\text{mol/L} \times \text{nmol/L}$)	14.51 \pm 7.52	2.80 \pm 2.53	0.55	< 0.01

表 3 肿瘤病人三种组织中微量元素的变化
(n= 20, $\bar{x} \pm s$)

元素 ($\mu\text{g/g}$)	肿瘤组织	肿瘤边缘组织	正常粘膜组织
Zn	17.61 \pm 7.35	18.59 \pm 8.49	16.29 \pm 6.71
Cu	2.45 \pm 1.31*	2.05 \pm 0.88	1.54 \pm 0.67
Fe	37.19 \pm 28.51	37.31 \pm 23.98	37.60 \pm 20.24
NI	1.73 \pm 2.04	1.63 \pm 1.80	1.23 \pm 1.68
Se	0.181 \pm 0.033**	0.152 \pm 0.039	0.128 \pm 0.022#
Cr	0.226 \pm 0.09*	0.187 \pm 0.012	0.190 \pm 0.065
Mn	0.547 \pm 0.348	0.622 \pm 0.358	0.617 \pm 0.303

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 癌组织 vs 正常粘膜组织;

$P < 0.05$ 癌组织 vs 癌周组织;

$P < 0.05$ 癌周组织 vs 正常粘膜组织

3 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一定的可信性。

通过对血清和组织中微量元素的比较, 我们不难发现胃肠道肿瘤病人血清中铁、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:

胃肠道肿瘤病人术前有不同程度的消化道梗阻、出血等导致营养不良; 消化道肿瘤病人有不同程度的食欲下降, 导致微量元素的摄入减少; 肿瘤生长消耗一部分体内的微量元素; 胃癌病人胃液减少, 影响了铁的吸收。

对硒的研究发现, 胃肠道肿瘤病人血清

硒浓度明显低于正常组,而癌肿组织中硒含量则高于癌肿边缘,且后者又高于正常粘膜组织,呈一明显的阶梯性下降分布。现知硒是谷胱甘肽过氧化酶(GSH \pm PX)的活性因子^[4],硒、谷胱甘肽过氧化酶、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细胞介导的肿瘤特异性免疫和自然杀伤细胞、LAK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理中占有重要作用。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。癌肿病人体内代谢的紊乱,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​​现胃肠道肿瘤病人血清中铜高锌低,尽管较对照组差异不明显,但Cu/Zn比值的改变却有统计学差异。健康对照组Cu/Zn比值为0.92,胃肠道肿瘤病人术前组为1.20,二者比例明显倒置,术后短期Cu/Zn比值逐渐下降。我们认为血清铜、锌比值有助于诊断疾病,观察疾病的活动和预防复发,比血清锌、铜更能反映出锌、铜的营养状态;测定血清Cu/Zn比值还能找出某些疾病的发病原因。国外有学者报道^[8],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。

铬是人体必需的微量元素之一,参与机体糖与脂肪的代谢,3价铬有重要营养作用,而6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,其机理尚待进一步研究。

本组资料表明,胃肠道肿瘤病人术后6h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。1981年Tegrup^[9]用同位素方法进行研究。结果表明,术后短暂的血清锌下降对创伤处早期肉芽的胶原积累有肯定的影响。结合消化道肿瘤病人术前低锌情况,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、溃疡等因锌吸收不良而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4d达高峰。其临床意义尚有待进一步研究。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,以及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病人微量元素有降低趋势,尽管恢复饮食后有不同程度的升高,但结合胃肠道病人术前有不同程度的微量元素降低,我们不难推测在长期TPN支持病人易发生微量元素的缺乏。有些病人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支持的胃肠道肿瘤病人,补充适量的微量元素不仅是安全的,而且是必要的。

本试验是在研究血清和组织中微量元素的同时,对血清中与微量元素相关的生化指标进行了检测和研究。对碱性磷酸酶、铁蛋白、铜蓝蛋白、超氧化物歧化酶的研究发现,

锌与碱性磷酸酶无相关性,但有人报告锌缺乏时碱性磷酸酶等含锌酶活性降低^[11]。推测有以下两种原因:一是人体内的锌参与以碳酸酐酶、DNA聚合酶为主的80多种酶的代谢,碱性磷酸酶仅为其中一种非主要的活性酶;二是在体内未出现锌缺乏时,肿瘤病人体内其它影响碱性磷酸酶活性的因素占主导作用。有报道^[12]在肝癌、肺癌、胰腺癌等病

人血清中铁蛋白明显升高,但部分食管癌、胃癌、肠癌病人血清铁蛋白不升高。本试验证实了上述观点,且发现铁与铁蛋白相关性显著。由于胃肠道肿瘤病人术前有低铁,所以我们认为胃肠道肿瘤病人铁蛋白不高是机体对肿瘤发展的应激反应,与体内铁吸收不良相抵消的结果。铜蓝蛋白与铜在术前组血清中均略高于健康对照组,且二者相关性极为显著。血清中铜与铜蓝蛋白的含量有平行关系,故检测血清中铜蓝蛋白的含量有平行关系,故检测血清中铜蓝蛋白的变化可以较好地反映人体内铜的变化。本实验表明,胃肠道肿瘤病人的超氧化物歧化酶明显降低。由于超氧化物歧化酶有强大的抗氧化作用,能中断氧自由基的连锁反应,催化有毒的超氧化物阴离子自由基 O_2^- 歧化成过氧化物,所以超氧化物歧化酶在医学中占有重要作用。超氧化物歧化酶与维生素E、硒、谷胱甘肽过氧化物酶等组成了完整的抗氧化体系,对不同分子量的自由基逐一降解。本研究还从另一侧面证明了自由基学说在肿瘤发生的作用。

4 小 结

本研究通过临床观察证明: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,为胃肠道肿瘤发生、发展的显著现象。胃肠道肿瘤病人术前血清中Cu/Zn比值倒置,血清中铁降低,但铁蛋白与健康对照组无明显变化。胃肠道肿瘤病人术后6h血清锌急骤下降,尔后又逐渐上升,提示锌在手术应激后有再分配,与创口的愈合有关。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。胃肠道肿瘤病人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。

5 参考文献

- 1 Rauh HM. Trace metals and neoplasia. Trace element in Medicine, 1993; 10(1): 13
- 2 Guigui B, Mavier P, Lescs 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(5): 424
- 4 Korpela H, Nuutinen 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(1): 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. 缺硒和补充硒对小鼠肿瘤免疫反应的影响. 中华肿瘤杂志, 1990; 12(5): 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, Arai 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 of zinc on synthesis and the accumulation of collagen in early granulation tissue. SGO, 1981; 152: 323
- 10 Tulikoula 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
- 11 Matsuda A. Clinical consequences of low zinc intake. Nippon-Eiseigaku-Zasshi (abstract), 1992; 47: 695
- 12 Niitsa Y. In: Rodin immuno assay of hormones, protein and enzyme. New York: Academic Press, 1980: 256

(1995-04-21 收稿)

were fed glycine (Gly) $1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}/\text{d}$ orally. Plasma endotoxin, TNF, L-8 and GLN were determined, and bacterial cultures in blood and mesenteric lymph node (MLN) were carried out. The results demonstrated that additional use of exogenous GLN could decrease plasma TNF and L-8 levels in rats with intraabdominal infection. The possible explanation may be that GLN enhance intestinal mucosa defence, improve bacterial translocation, decrease plasma bacteria and endotoxin, reduce irritation to cytokines producing monocytes.

Key words glutamine; intraabdominal infection; TNF; L-8; rat

Alterations on trace element and related biochemical parameters in patients with gastro-colonic cancer

J in Zunyu, Wang Wei, Sheng Kuntang, et al
Nanjing Drum Tower Hospital, Medical College of Nanjing University, Nanjing, 210008

Serum and tissue levels of trace element and related biochemical parameters were investigated in patients with gastro-colonic cancer and in healthy adults. The results showed that patients with gastro-colonic cancer had decreased serum selenium, SOD levels, the ratio 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 de-

creased rapidly after operation for 6 hours.

Key words trace element; gastro-colonic cancer; ferritin; SOD; ceruloplasmin

Study of energy expenditure measurement in burned patients

Cao Liping, Deng Shilin

Tianjin Burns Institute, Tianjin, 300222

Resting energy expenditure (REE) was measured in 30 volunteers (15 males, 15 females) and 7 thermal patients with over 30% of total body surface area (TBSA) using indirect calorimetry (CCM metabolic cart) to evaluate changes of REE and to compare the measured values of MREE with predicted ones by the use of Harris-Benedict or Curreri equations.

Result showed that MREE was similar to the predicted energy expenditure by the Harris-Benedict formula ($P > 0.05$). There were major changes in MREE from day to next and from week to next for an individual (the means CV 6.89% and 8.78%). Changes of MREE for different individuals were noted as means CV 12.1/3.2% in men, and 9.61/1.6% in women). The energy expenditure was both increased from 19% to 56% in burned patients with exceeding 30% TBSA and elevated from 10% to 15% in recovering patients.

Conclusion: There were significant positive correlation between burned area and energy expenditure. MREE was still elevated from 10% to 15% in recovering patients. In contrast to predicted energy expenditure by the Harris-Benedict and Cur-