

文章编号 1006-8147(2016)05-0424-04

论 著

# 老年结直肠癌的危险因素及与循环 IGF-1 水平的相关性研究

许丹丹<sup>1,2</sup>, 王茹瑶<sup>1,2</sup>, 刘蕊<sup>2</sup>, 赵立杰<sup>2</sup>, 胡丽玲<sup>2</sup>, 孙遨<sup>2</sup>, 吴萍<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市人民医院检验学部, 天津 300121)

**摘要** 目的:探讨老年结直肠癌(CRC)的危险因素及与循环胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的相关性。方法:选取209例经结肠镜病理确诊的CRC患者为病例组,同期进行健康体检的208例非肿瘤患者为对照组,收集所有研究对象的基本临床资料,采用化学发光免疫分析法检测受检人群的循环IGF-1水平。结果:CRC组吸烟、饮酒、高血压、冠心病史者所占比例高于对照组( $P<0.05$ ),血糖(GLU)、白细胞(WBC)、IGF-1也明显高于对照组,而甘油三酯(TG)明显低于正常对照组( $P<0.05$ )。多因素二元 Logistic 回归分析显示,性别、吸烟、高血压、冠心病、GLU $>6.10$  mmol/L、WBC $>9.5\times 10^9/L$ 以及 IGF-1 $>194.31$  ng/ml 是 CRC 的危险因素,且高水平 IGF-1 可使 CRC 发生风险增高( $OR=2.77$ , 95%CI: 1.02~7.49,  $P<0.05$ )。CRC 组循环 IGF-1 水平在肿瘤长径 $\geq 5$  cm 组高于 $<5$  cm 组,在晚期(Ⅲ~Ⅳ)组高于早期(Ⅰ~Ⅱ)组,低分化组高于高分化和中分化组,伴局部淋巴结转移组高于无局部淋巴结转移组( $P<0.05$ )。结论:循环 IGF-1 水平与 CRC 的进展密切相关,戒烟、低糖低脂饮食在一定程度上可预防 CRC 的发生。

**关键词** 结直肠肿瘤;老年人;危险因素;胰岛素样生长因子-1

中图分类号 R735.3

文献标志码 A

## Research on the risk factors of senile colorectal cancer and the correlation with circulating insulin-like growth factor-1

XU Dan-dan<sup>1,2</sup>, WANG Ru-yao<sup>1,2</sup>, LIU Rui<sup>2</sup>, ZHAO Li-jie<sup>2</sup>, HU Li-ling<sup>2</sup>, SUN Ao<sup>2</sup>, WU Ping<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Laboratory, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the risk factors and the correlation with circulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in senile colorectal cancer (CRC). **Methods:** Two hundred and nine patients with colorectal cancer in case group and 208 non-cancer patients in control group were included in this study. The basic clinical data of all subjects were collected. The serum level of IGF-1 was determined by chemiluminescence technology. **Results:** The proportion of patients with the history of smoking, alcohol, hypertension and coronary heart disease in CRC group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). Blood glucose, white blood cell and circulating IGF-1 level in CRC group were also significantly higher than those of the control group, while triglycerides was lower ( $P<0.05$ ). According to analysis of covariance, gender, smoking, hypertension, coronary heart disease history, blood glucose higher than 6.10 mmol/L, white blood cell higher than  $9.5\times 10^9/L$  and IGF-1 higher than 194.31 ng/mL were risk factors of CRC. The odds ratio ( $OR$ ) of patients with higher circulating IGF-1 was 2.77-fold of the lower (95%CI: 1.02~7.49,  $P=0.045$ ). Circulating IGF-1 was significantly higher in patients with CRC with the tumor no less than 5 cm or at advanced stages (stages III and IV) or with low differentiation or with regional lymphoid node metastasis than in those with the tumor less than 5 cm or at early stages (stages I and II) or with middle and high differentiation or without regional lymphoid node metastasis ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Circulating IGF-1 may play an important role in the development of CRC. Keeping away from cigarettes, low-sugar fat diet could reduce the risk of CRC to some extent.

**Key words** colorectal neoplasms; aged; risk factors; insulin-like growth factor-1

结直肠癌(CRC)是常见的消化道肿瘤之一,据世界卫生组织国际癌症研究中心(IARC)资料显示,2012年全世界约有136万CRC新发病例,居恶性肿瘤第3位,位于肺癌、乳腺癌之后;死亡约69万例,位于肺癌、肝癌和胃癌之后,居恶性肿瘤第4位<sup>[1]</sup>。随

着社会老龄化的发展,老年人群的CRC发病率显著增加<sup>[2]</sup>。近年来,越来越多研究结果表明,CRC的发生与循环胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平增高有关。IGF-1是主要由肝脏合成的一种多肽,其增高有助于结直肠细胞增殖,使正常结直肠细胞具有恶性表型并发生癌变。本研究通过对60岁以上的老年CRC患者基本临床资料进行风险性评估,分析CRC的临床易感因素;探讨循环IGF-1水平与CRC临

基金项目 天津市卫生局重点攻关项目基金资助(12KG104)

作者简介 许丹丹(1989-),女,硕士在读,研究方向:临床检验诊断学;通信作者:刘蕊,E-mail:lr3595@163.com。

床病理因素之间的关系,为临床预防CRC的恶性进展提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 根据WHO对于老年人年龄的界定标准,世界各国由于经济发展和人口寿命的差异,发展中国家年龄 $\geq 60$ 岁可视为老年期<sup>[3]</sup>。本研究纳入2012年3月至2014年12月天津市人民医院收治的CRC患者209例,其中男性120例,女性89例,年龄60~88岁。结直肠癌的诊断标准:所有结直肠癌患者均经手术或肠镜活检病理组织检查明确诊断,排除家族性腺瘤性息肉病、结直肠多发性息肉、肛管癌等。肿瘤大小以手术中所见肿瘤的长径为准,结直肠癌的临床分期标准参照2009年国际抗癌联盟和第7版美国癌症联合委员会标准<sup>[4]</sup>。对照组为同期体检中心健康查体208例,其中男性132例,女性76例,年龄60~87岁,无急性或慢性内、外科疾病,近半月内未服用影响糖代谢的药物。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 资料收集** 收集所有研究对象的清晨空腹静脉血,离心后取上清,并置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存,用于循环IGF-1水平的检测。采集所有研究对象的年龄、性别、吸烟、饮酒史、高血压、冠心病史、

血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、白细胞(WBC)等基本资料。

**1.2.2 检测仪器和试剂** GLU、TC、TG检测试剂及校准品由Roche公司提供,LDL-C、VLDL-C试剂及校准品由国内威特曼生物科技公司提供,检测仪器均采用ARCHITECT IC16000全自动生化分析仪。WBC检测试剂及校准品由Sysmex公司提供,检测仪器为XE-5000。循环IGF-1水平检测采用化学发光免疫分析法,IGF-1试剂盒由SIEMENS公司提供,检测仪器为IMMULITE 2000。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 17.0软件进行统计分析。正态分布数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 $t$ 检验,3组间均数的比较采用单因素方差分析;率的比较用 $\chi^2$ 检验;以对照组循环IGF-1水平的95%置信区间作为正常值界限,高于上限判断为阳性<sup>[5]</sup>,采用二元Logistic回归对CRC发生风险进行评估, $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本临床资料比较** 吸烟、饮酒、高血压、冠心病史、GLU、TG、WBC在CRC组和对照组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),年龄、性别、TC、LDL-C、VLDL-C差异无统计性意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 两组间一般资料比较

Tab 1 Basic clinical characteristics of two groups

组别	<i>n</i>	年龄/岁	男性/ <i>n</i> (%)	吸烟/ <i>n</i> (%)	饮酒/ <i>n</i> (%)	高血压/ <i>n</i> (%)	冠心病/ <i>n</i> (%)
对照组	208	70.55 $\pm$ 7.54	132(63.46)	14(6.73)	29(13.94)	23(11.06)	8(3.85)
CRC组	209	69.86 $\pm$ 6.83	120(57.42)	54(25.84)	51(24.40)	62(29.67)	32(15.31)
$t$ 或 $\chi^2$		0.975	1.593	27.885	7.356	22.241	15.801
$P$		0.330	0.203	<0.001	0.009	<0.001	<0.001
组别	<i>n</i>	GLU/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	VLDL-C/(mmol/L)	WBC/( $10^9$ /L)
对照组	208	5.34 $\pm$ 0.41	5.00 $\pm$ 1.00	1.38 $\pm$ 0.71	3.11 $\pm$ 0.55	0.62 $\pm$ 0.29	5.98 $\pm$ 1.26
CRC组	209	5.63 $\pm$ 0.97	5.07 $\pm$ 1.04	1.26 $\pm$ 0.50	3.15 $\pm$ 0.71	0.58 $\pm$ 0.26	6.45 $\pm$ 2.06
$t$ 或 $\chi^2$		-3.934	-0.703	2.046	-0.573	1.365	-2.824
$P$		<0.001	0.483	0.041	0.567	0.173	0.005

**2.2 IGF-1水平比较** CRC组和对照组间IGF-1水平比较差异有统计学意义[(131.9 $\pm$ 54.52) ng/mL vs (121.36 $\pm$ 37.22) ng/mL,  $t=-2.307$ ,  $P=0.022$ ]。

**2.3 发生CRC的影响因素分析** 将有统计学意义的变量纳入多因素二元Logistic回归模型,结果显示,性别、吸烟、高血压、冠心病史、GLU $>6.10$  mmol/L、WBC $>9.50\times 10^9$ /L、IGF-1 $>194.31$  ng/mL是发生CRC的影响因素,且高水平IGF-1可使CRC发生风险

增高( $OR=2.77$ , 95%CI: 1.02~7.49,  $P<0.05$ ),见表2。

**2.4 IGF-1与CRC临床病理因素的关系** CRC组循环IGF-1水平在肿瘤长径 $\geq 5$  cm组高于 $<5$  cm组,在晚期(III~IV)组高于早期(I~II)组,低分化组高于高分化和中分化组,伴局部淋巴结转移组高于无局部淋巴结转移组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); IGF-1水平在肿瘤不同部位、不同组织类型间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表 2 CRC 的影响因素

Tab 2 Influencing factors of CRC

项目	OR(95%CI)	P
性别	1.74(1.09~2.79)	0.021
吸烟	5.36(2.50~11.50)	<0.001
饮酒	1.45(0.75~2.80)	0.272
高血压	3.00(1.66~5.41)	<0.001
冠心病	3.26(1.34~7.94)	0.009
GLU>6.10 mmol/L	1.87(1.32~2.65)	<0.001
TG≥1.70 mmol/L	0.79(0.34~1.80)	0.571
VLDL-C>0.91 mmol/L	0.41(0.14~1.20)	0.103
WBC>9.50×10 <sup>9</sup> /L	1.17(1.02~1.35)	0.027
IGF-1>194.31 ng/mL	2.77(1.02~7.49)	0.045

表 3 IGF-1 水平与 CRC 临床病理因素的关系

Tab 3 Correlations between IGF-1 and clinicopathological parameters in CRC

临床病理因素	例数	IGF-1/(ng/mL)	t 或 F	P
肿瘤部位				
直肠癌	139	133.91±54.17	0.749	0.455
结肠癌	70	127.92±55.38		
肿瘤长径				
<5 cm	130	125.37±44.33	-2.037	0.044
≥5 cm	79	142.65±67.00		
组织类型				
腺癌	171	130.21±53.79	1.073	0.344
管状腺癌	12	125.09±53.50		
黏液腺癌	26	146.21±59.53		
分期				
I+II 期	132	124.68±48.18	-2.442	0.016
III+IV 期	77	144.82±62.25		
分化程度				
高分化	17	74.90±30.53	14.208	<0.001
中分化	167	133.55±49.64		
低分化	25	159.65±70.54		
淋巴结转移				
无转移	129	125.59±47.93	-2.017	0.046
有转移	80	142.09±62.72		

### 3 讨论

在我国,随着经济的发展、生活水平的提高及生活和饮食方式的改变,CRC 的发病率和死亡率逐年上升。其发病率以每年 4.2% 的速度增长,死亡率已上升至恶性肿瘤的第 3 位。截止 2011 年,我国 CRC 新发病例数已超过 31 万以上,死亡病例约 15 万<sup>[6]</sup>。虽然青年 CRC 的发病率上升较明显,但 CRC 仍多见于中老年人。

相关研究结果表明,循环 IGF-1 水平的升高与 CRC 的发生关系密切。2009 年,Chen 等<sup>[7]</sup>关于 IGF-

1 水平与肿瘤发生关系的 Meta 分析结果表明,IGF-1 水平较高者患癌(包括 CRC)风险增高 15%。动物实验研究表明,IGF-1 水平可调节结肠癌的生长和转移<sup>[8]</sup>。本研究中循环 IGF-1 水平在 CRC 组高于对照组,且 IGF-1 水平的升高与 CRC 的发生风险增高有关,进一步分析 IGF-1 水平与 CRC 临床病理因素相关性时发现,IGF-1 水平在肿瘤长径≥5 cm 组高于<5 cm 组,在晚期(Ⅲ~Ⅳ)组高于早期(I~Ⅱ)组,低分化组高于高分化和中分化组,在伴局部淋巴结转移组高于无局部淋巴结转移组。表明循环 IGF-1 水平与 CRC 的进展有关。

本研究中,男性 CRC 发病是女性的 1.74 倍,有研究报道女性雌激素可以降低 IGF-1 的产生<sup>[9]</sup>,可能是导致男性 CRC 发病率高于女性<sup>[10]</sup>的原因之一。该结果与 Tiryakioğlu<sup>[11]</sup>及赵红等<sup>[12]</sup>研究结果相一致。CRC 组相对于对照组吸烟饮酒者所占的比例较高,多因素二元 Logistic 回归分析结果表明吸烟会增加 CRC 的发生风险。据美国癌症学会的 Ann chao 报道,美国约有 12 % 的 CRC 病人的死亡可归因于吸烟,与从不吸烟者相比较,吸烟者死于 CRC 的危险性有所增加,且戒烟者停止吸烟后,该危险性随戒烟年数增多而显著降低。近年来国内相关研究认为吸烟促使 CRC 发生风险增加可能与 C 反应蛋白的升高有关。本研究结果并未发现饮酒与 CRC 风险的相关性。

既往有高血压、冠心病史在 CRC 组所占的比例高于对照组,且高血压、冠心病是 CRC 的危险因素,可使 CRC 发生风险增高。有研究结果表明,高血压患者中肿瘤坏死因子 2A(TNF-2A)可促进 CRC 的发生。TNF-2A 可促进内皮细胞 c-sis、c-myc 和 c-fos 等原癌基因和内皮素的异常表达,可能促进 CRC 的发生。本研究结果也发现冠心病可使 CRC 发生风险增加。

CRC 组 GLU 相对于对照组较高,多因素二元 Logistic 回归分析结果表明高血糖是 CRC 发生的危险因素。本研究中所有 CRC 患者血糖升高程度不足以诊断为糖尿病,可能为糖尿病前期,研究结果表明,2 型糖尿病可促进 CRC 的发生,可能的机制是:通过胰岛素-IGF-1 轴促进 IGF-1 的合成,同时抑制 IGF-BPs 的生成而提高血清 IGF-1 的生物利用度,使正常结直肠细胞发生癌变<sup>[13]</sup>。本研究中 CRC 组 WBC 相对于对照组较高,且高水平的 WBC 与 CRC 发生风险增高有关,许多研究认为,炎症因子与 CRC 的发生密切相关。WBC 包含多种炎症细胞,在某些病理情况下,外周血 WBC 总数增高,激活炎

症反应,引起机体某些功能的变化。临床研究发现,肿瘤相关的巨噬细胞密度越高,预后越差。肿瘤组织中肥大细胞的密度越高,肿瘤生长越快。CRC组TG相对于对照组较低,可能因为肿瘤组织对血脂的需求增多,造成循环中血脂水平降低。国内有研究报道CRC合并冠心病患者TC、TG、LDL-C在其癌症后均明显降低。

因此,本研究结果发现性别、既往吸烟史、高血压史、冠心病史、高GLU、高WBC以及高循环IGF-1水平是老年CRC的危险因素,其中循环IGF-1水平与CRC的进展密切相关,戒烟、低糖低脂饮食在一定程度上可预防CRC的发生。

#### 参考文献:

- [1] International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- [2] 徐涛,刘福旭,张颖,等.老年人与青年人大肠癌的临床对比分析[J].中国老年学杂志,2007,27(16):1629
- [3] 郎森阳.老年期抑郁和痴呆与潜在的神经系统疾病[J].中华老年心脑血管病杂志,2009,12(11):945
- [4] Kilic L, Yildiz I, Sen F K, et al. D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(4):405
- [5] 谢克俭,陈筱华,竺海波,等.前列腺癌患者血清胰岛素样生长因子-1检测的临床意义[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(2):117
- [6] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2015,24(1):1
- [7] Chen W, Wang S, Tian T, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies[J]. Eur J Hum Genet, 2009,17(12):1668
- [8] Probst-Hensch N M, Yuan J M, Stanczyk F Z, et al. IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 in prediagnostic serum: association with colorectal cancer in a cohort of Chinese men in Shanghai[J]. Br J Cancer, 2001, 85(11):1695
- [9] Hanson A M, Kittilson J D, Martin L E, et al. Environmental estrogens inhibit growth of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by modulating the growth hormone-insulin-like growth factor system [J]. Gen Comp Endocrinol, 2014,196:130
- [10] 万德森.我国结直肠癌的流行趋势及对策[J].中华肿瘤杂志,2011, 33(7):481
- [11] Tiryakioglu O, Kadiolgu P, Canerolgu N U, et al. Age dependency of serum insulin-like growth factor (IGF)-1 in healthy Turkish adolescents and adults[J]. Indian J Med Sci, 2003,57(12):543
- [12] 赵红,汪承亚,段宇,等.老年2型糖尿病患者胰岛素治疗后胰岛素样生长因子I的变化[J].中华内分泌代谢杂志,2001,17(5):295
- [13] Berster J M, Goke B. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer[J]. Arch Physiol Biochem, 2008,114(1):84

(2016-01-19 收稿)

(上接第423页)

- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].现代实用医学,2002,14(4):213
- [4] Marrero J A, Fontana R J, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort [J]. Hepatology, 2005, 41(4): 707
- [5] Poon R T, Fan S T, Lo C M, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Is it justified? [J]. Ann Surg, 2002, 236(5): 602
- [6] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2008, 134(7): 1908
- [7] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan[J]. Liver Transpl, 2004, 10(2 Suppl 1): S46
- [8] Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography [J]. Oncology, 2010, 78(Suppl 1): 125
- [9] European Association for the Study of Liver Disease. European organisation for the treatment of cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908

(2016-01-17 收稿)