

· 论 著 ·

外周血单核细胞计数与结直肠癌肝转移的关系

胡时栋¹, 邹振玉¹, 李浩², 邹贵军¹, 李钊³, 徐建¹, 王玲的¹, 杜晓辉¹

1. 中国人民解放军总医院普通外科, 北京 100853; 2. 中国人民解放军空军总医院普通外科, 北京 100142;
3. 中国人民解放军 474 医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探讨术前外周血单核细胞计数与结直肠癌肝转移的关系。**方法** 收集 2003 年 12 月至 2015 年 5 月住院手术治疗的结直肠癌患者 195 例的临床资料, 根据患者术前是否有肝转移灶分为肝转移组 30 例和无肝转移组 16 例。对患者临床病理特征进行单因素分析, 对结直肠癌肝转移危险因素进行多因素 Logistic 回归分析, 以确定单核细胞计数是否与结直肠癌肝转移有关联。**结果** 103 例结肠癌中 26 例发生肝转移, 92 例直肠癌中 4 例发生肝转移。单因素分析显示, 肝转移组和无肝转移组患者的性别、年龄、原发肿瘤最大直径、分化程度差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 两组患者在术前单核细胞计数、T 分期、N 分期、肿瘤原发部位差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。结直肠癌肝转移危险因素的 Logistic 回归分析显示, 术前高单核细胞计数是结直肠癌患者发生肝转移的独立危险因素 ($OR: 8.172, 95\% CI: 3.685 \sim 18.119, P < 0.01$)。**结论** 升高的术前外周血单核细胞计数与结直肠癌肝转移相关, 可能通过导致肿瘤患者处于免疫抑制状态促进了结直肠癌肝转移。

关键词: 单核细胞计数, 外周血; 结肠癌; 直肠癌; 肝转移; 危险因素; 免疫抑制

中图分类号: R 735.3 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)01-0017-03

Relationship between preoperative peripheral blood monocyte count and liver metastasis of colorectal cancer

HU Shi-dong*, ZOU Zhen-yu, LI Hao, ZOU Gui-jun, LI Zhao, XU Jian, WANG Ling-de, DU Xiao-hui

* Department of General Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: DU Xiao-hui, E-mail: duxiaohui301@sina.com

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between preoperative peripheral blood monocyte count and liver metastasis of colorectal cancer. **Methods** Clinical data of 195 patients with colorectal cancer who underwent operation in Chinese PLA general hospital from December 2003 to May 2015 were retrospectively analyzed. The patients were divided into liver metastasis group ($n = 30$) and no-liver metastasis group ($n = 165$) according to whether the patients had hepatic metastatic focus. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were carried out to investigate the association of preoperative peripheral blood monocyte count with liver metastasis. **Results** liver metastasis occurred in 26 out of 103 colon cancer patients and 4 out of 92 rectal cancer patients. Univariate analysis showed that there were no significant differences in patients' sex and age, maximum diameter and differentiation degree of primary tumor between two groups (all $P > 0.05$), while there were significant differences in preoperative peripheral blood monocyte count, T classification, N classification and primary site of tumor between two groups (all $P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that preoperative high monocyte count was the independent risk factor for liver metastasis of colorectal cancer patients ($OR: 8.172, 95\% CI: 3.685 - 18.119, P < 0.01$). **Conclusions** Preoperative high peripheral blood monocyte count is associated with liver metastasis of colorectal cancer patients, and elevated monocyte count can facilitate the liver metastasis in colorectal cancer patients probably through leading to patients' immune suppression status.

Key words: Monocyte count, peripheral blood; Colon cancer; Rectal cancer; Liver metastasis; Risk factor; Immune suppression

WHO 最新数据显示,结直肠癌成为男性第三、女性第二的常见恶性肿瘤^[1]。结直肠癌患者 20% ~ 25% 确诊时即出现肝转移,40% ~ 50% 患者在原发灶切除后会出现异时性肝转移^[2]。结直肠癌患者中约 50% 死于远处转移^[3-4]。早期发现结直肠癌肝转移并进行根治性切除术可使 5 年生存率超过 40%,无法切除者 5 年生存率不到 10%^[5]。目前临床上尚无高效的早期预警结直肠癌肝转移的方法,约 90% 的患者在确诊时无法进行根治性肝切除术^[6]。

单核细胞计数和肿瘤患者免疫状态关系密切,外周血单核细胞计数包括调节性树突状细胞,研究发现,调节性树突状细胞通过激活和促进恶性肿瘤患者调节性 CD4⁺CD25⁺T 细胞分化引起患者免疫抑制,单核细胞计数升高的肿瘤患者预后不良^[7-8]。恶性肿瘤的进展和转移形成与患者的免疫抑制有关^[9]。本研究通过回顾性分析结直肠癌患者临床资料探讨术前单核细胞计数与结直肠癌肝转移和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 纳入标准:(1)所有患者均在解放军总医院普外科住院手术,手术者职称均为副主任医师以上;(2)依据《美国癌症分期联合会(AJCC)癌症分期手册》第 7 版,术后病理确诊为结直肠癌;(3)具有未经治疗(放疗)的血液学检查指标。排除标准:(1)急性或慢性感染患者;(2)免疫系统疾病患者;(3)同时患有多种原发性恶性肿瘤患者;(4)围手术期死亡患者;(5)接受急诊手术患者。

1.2 临床资料 收集整理解放军总医院普外科 2003 年 12 月至 2015 年 5 月住院手术治疗并经病理确诊的结直肠癌患者的临床资料,符合纳入标准的患者 195 例,男 127 例,女 68 例;年龄 24 ~ 87(55.5 ± 12.5)岁。结肠癌 103 例,直肠癌 92 例;高分化 27 例,中分化 115 例,低分化 53 例;原发肿瘤最大直径 0.8 ~ 18.0(4.8 ± 2.3)cm;T 分期:T1 4 例,T2 26 例,T3 102 例,T4 63 例;N0 101 例,N1 57 例,N2 37 例;M0 165 例,M1 30 例(其中 1 例肝转移同时合并肺转移);术前单核细胞计数 0.014 ~ 0.198 (0.053 ± 0.022) × 10⁹/L。

1.3 方法 患者肝转移瘤均经影像学作出临床诊断。根据患者术前是否有肝转移灶分为肝转移组和无肝转移组。对两组患者临床病理特征进行单因素分析,多因素 logistic 回归分析确定单核细胞计数是否与结直肠癌肝转移有关联。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 17.0 软件处理数据。计量资料符合正态分布和方差齐性,采用 *t* 检验;不

符合正态分布和方差齐性则使用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。单核细胞计数等临床病理因素对结直肠癌肝转移的影响采用多因素 Logistic 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理特征的单因素分析 肝转移组和无肝转移组患者的性别、年龄、原发肿瘤最大直径、分化程度差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05);两组患者在术前单核细胞计数、T 分期、N 分期、肿瘤原发部位差异有统计学意义(*P* 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 结直肠癌肝转移危险因素的 Logistic 回归分析 在考虑交互作用前提下的多因素 Logistic 回归结果显示,术前高单核细胞计数是结直肠癌患者发生肝转移的独立危险因素(*OR*: 8.172, 95% *CI*: 3.685 ~ 18.119, *P* = 0.000)。见表 2。

3 讨论

结直肠癌肝转移发生机制目前还未明确,许多预测结直肠癌肝转移风险的研究已公开报道。Hur 等^[10]研究发现,结直肠癌肝转移患者原发灶组织低表达 let-7i,高表达 miR-10b,血清高表达 miR-885-5p 更易发生肝脏转移。Wang 等^[11]的研究显示,结直肠癌患者血清高表达 miR-29a 是肝转移的危险因素,Cheng 等^[12]的研究发现结直肠癌患者血清 miR-141 表达水平的提高预示结肠癌易发生远处转移,同时检测癌胚抗原可提高对结直肠癌诊断的准确程度。

表 1 195 例结直肠癌患者肝转移情况与临床病理特征的关系

临床病理特征	无肝转移(<i>n</i> = 165)	肝转移(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.98 ± 12.44	58.23 ± 12.52	0.190
性别(例)			
男	106	21	0.543
女	59	9	
原发部位(例)			
结肠	77	26	0.001
直肠	88	4	
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	4.851 ± 2.337	4.333 ± 1.657	0.341
分化程度(例)			
好	22	5	0.193
中等	95	20	
差	48	5	
T 分期(例)			
T1	4	0	0.002
T2	24	2	
T3	91	11	
T4	46	17	
淋巴结转移(例)			
N0	93	8	0.001
N1	48	9	
N2	24	13	
单核细胞计数 (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	0.047 ± 0.015	0.082 ± 0.028	0.001

表 2 结直肠癌肝转移危险因素的 Logistic 回归分析

影响因素	B	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
							Lower	Upper
淋巴结转移	0.807	0.381	4.484	1	0.034	2.240	1.062	4.726
肿瘤大小	-0.293	0.158	3.426	1	0.064	0.746	0.547	1.017
单核细胞计数	2.101	0.406	26.735	1	0.000	8.172	3.685	18.119
原发部位	-3.441	0.913	14.191	1	0.000	0.032	0.005	0.192

近年来研究显示,恶性肿瘤转移与上皮间质转化(EMT)关系密切,许多转录因子如 zeb1、zeb2、slug、twist、snail 及 miR-200 家族可对 EMT 过程进行调控,这些物质通过调节下游的 β -连环蛋白(β -catenin)、胎盘钙黏蛋白(P-cad)、上皮钙黏蛋白(E-cad)、基质金属蛋白酶(MMP)来实现间质化过程^[13]。Chen 等^[14]发现 E-cad 表达下降可导致结直肠癌肝转移。Sun 等^[15]研究发现,结肠癌患者高表达 P-cad 提示发生肝转移的风险增加,高表达 P-cad 抑制 E-cad 表达、促进 β -catenin 表达可能是其作用机制。

肿瘤免疫抑制环境会促使肿瘤的生长、转移,外周血单核细胞计数和肿瘤免疫反应联系密切^[16]。树突状细胞发挥重要的抗原提呈作用,并且可以活化抗原特异性细胞毒性淋巴细胞来发挥抗肿瘤免疫反应^[17]。与此同时,一些研究发现具有调节性作用的树突状细胞会引起免疫抑制,主要作用机制是激活和促进 $CD4^+ CD25^+$ 调节性 T 细胞分化, $CD4^+ CD25^+$ T 细胞能够抑制 $CD4^+ CD25^-$ T 细胞及 $CD8^+ CD25^-$ T 细胞的增殖活化,从而抑制肿瘤患者机体对肿瘤细胞进行免疫攻击的作用^[8]。本研究结果显示,结直肠癌肝转移患者术前单核细胞计数明显高于未转移患者,经 Logistic 多因素回归分析,术前单核细胞计数是结直肠癌肝转移的独立危险因素。术前较高的单核细胞计数水平可能是由调节性树突状细胞升高引起的,进而导致肿瘤患者处于免疫抑制状态,促进了原发肿瘤的转移。

单核细胞计数是临床上常规检测项目,费用低廉,对于预测结直肠癌肝转移有一定的临床价值。由于本研究是单中心的回顾性研究,有一定的局限性,多中心前瞻性研究有必要进一步开展。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.

[2] Neal CP, Cairns V, Jones MJ, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases [J]. Med Oncol, 2015, 32(5):144.

[3] Kemeny NE. Treatment of metastatic colon cancer: "the times they are a-changing" [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16):1913-1916.

[4] Schmol HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making [J]. Ann Oncol, 2012, 23(10):2479-2516.

[5] Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16):1931-1938.

[6] Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases [J]. Ann Oncol, 2004, 15 Suppl 4:iv103.

[7] Chen MH, Chang PM, Chen PM, et al. Prognostic significance of a pretreatment hematologic profile in patients with head and neck cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(12):1783-1790.

[8] Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by $CD25^+ CD4^+$ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state [J]. Int Immunol, 1998, 10(12):1969-1980.

[9] Heeren AM, Kenter GG, Jordanova ES, et al. $CD14^+$ macrophage-like cells as the linchpin of cervical cancer perpetrated immune suppression and early metastatic spread: A new therapeutic lead? [J]. Oncoimmunology, 2015, 4(6):e1009296.

[10] Hur K, Toiyama Y, Schetter AJ, et al. Identification of a metastasis-specific MicroRNA signature in human colorectal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(3):492.

[11] Wang LG, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis [J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(1):e61-e67.

[12] Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, et al. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis [J]. PLoS One, 2011, 6(3):e17745.

[13] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell, 2009, 139(5):871-890.

[14] Chen X, Wang Y, Xia H, et al. Loss of E-cadherin promotes the growth, invasion and drug resistance of colorectal cancer cells and is associated with liver metastasis [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(6):6707-6714.

[15] Sun L, Hu H, Peng L, et al. P-cadherin promotes liver metastasis and is associated with poor prognosis in colon cancer [J]. Am J Pathol, 2011, 179(1):380-390.

[16] Ganti SN, Albershardt TC, Iritani BM, et al. Regulatory B cells preferentially accumulate in tumor-draining lymph nodes and promote tumor growth [J]. Sci Rep, 2015, 5:12255.

[17] Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity [J]. Annu Rev Immunol, 1991, 9:271-296.