

合并2型糖尿病患者化疗前后血清TGF-β1的表达变化

彭 晔^① 方 翼^② 张旭刚^① 谢 娜^① 王雪静^① 周慧敏^③ 李炳茂^①
胡 洁^④

摘要 目的:探讨化疗对合并2型糖尿病(T2DM)恶性肿瘤患者血清TGF-β1水平的影响。**方法:**按配对设计入选80例分为实验组(合并T2DM恶性肿瘤)40例,对照组(非合并T2DM恶性肿瘤)40例,均给予2个周期化疗,采集每个周期化疗前1天和化疗结束后第2天早晨空腹静脉血2 mL,分离血清,ELISA法检测血清TGF-β1的含量。**结果:**实验组2个周期化疗前后血清TGF-β1的表达水平与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组第1个周期化疗后血清TGF-β1含量降低,而第2个周期化疗后含量却较第2个周期化疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组第1、2个周期化疗后血清TGF-β1含量呈持续降低趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**第1个周期化疗可促进合并/非合并T2DM恶性肿瘤患者血清TGF-β1水平下降。第2个周期化疗可促进合并T2DM恶性肿瘤患者血清TGF-β1水平升高。

关键词 2型糖尿病 恶性肿瘤 化疗 免疫抑制因子 TGF-β1

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.10.022

Expression of Serum TGF-β1 in Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus before and after Chemotherapy and Its Significance

Ye PENG¹, Yi FANG², Xugang ZHANG¹, Na XIE¹, Xuejing WANG¹, Huimin ZHOU³, Bingmao LI¹, Jie HU⁴

Correspondence to: Jie HU; E-mail: huj3993@sina.com

¹Department of Oncology, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

²Clinical Trials Laboratory, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

³Department of Endocrinology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 051000, China

⁴Department of Immunology, Hebei Medical University School of Basic Medical Sciences, Shijiazhuang 051000, China

Abstract Objective: To explore the effects of chemotherapy on serum TGF-β1 expression in cancer patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** In accordance with a matched-pair study design, 40 patients were assigned to the experimental group (Group 1; malignant tumor with T2DM) and 40 others were assigned to the control group (Group 2; malignant tumor without T2DM). All patients underwent two cycles of chemotherapy. Two-milliliter samples of fasting venous blood were collected in the morning before and after the day of chemotherapy. Sera were separated and refrigerated at -40°C for further testing. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure changes in the level of serum TGF-β1. **Results:** Differences in the expression of serum TGF-β1 between Groups 1 and 2 before and after each cycle of chemotherapy were not statistically significant ($P > 0.05$). The expression of serum TGF-β1 decreased in Group 1 after the first cycle of chemotherapy; however, the serum level after the second cycle of chemotherapy increased compared with the content of serum TGF-β1 before the cycle started. The expression of serum TGF-β1 exhibited a continuous decreasing trend after both cycles of chemotherapy in Group 2, and the differences were statistically significant between them ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression level of serum TGF-β1 decreased after the first cycle of chemotherapy in both study groups, but it increased after the second cycle of chemotherapy in the experimental group.

Keywords T2DM; Malignant tumor; Chemotherapy; Immunosuppressive factor; TGF-β1

恶性肿瘤和T2DM均为目前发病率较高的非传染性疾病,近年来合并T2DM恶性肿瘤患者的人数在不断增加且多表现为预后不良。研究证实在多种恶性肿瘤以及T2DM患者的血清中,发现转化生长因

子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)均有不同程度的升高,可见恶性肿瘤与T2DM之间存在着密切的关系。但合并T2DM恶性肿瘤患者血清TGF-β1的含量有无叠加效应,以及化疗对TGF-β1

作者单位:①衡水市哈励逊国际和平医院肿瘤内科(河北省衡水市053000);②北京大学人民医院I期临床实验室;③河北医科大学第一医院内分泌科;④河北医科大学基础医学院免疫教研室

通信作者:胡洁 huj3993@sina.com

水平的影响及可能的机制国内外报道较少。本研究采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测合并T2DM恶性肿瘤患者2个周期化疗前、后血清TGF- β 1的含量变化,旨在探讨TGF- β 1与合并T2DM恶性肿瘤患者预后不良可能存在的相互关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究入选病例为衡水市哈励逊国际和平医院肿瘤内科2009年11月至2011年2月接受初次化疗的患者,共80例。按照年龄、性别、肿瘤类型、疾病分期、Karnofsky评分等条件相近者配对,合并T2DM恶性肿瘤患者入实验组,非合并T2DM恶性肿瘤患者入对照组。实验组40例,男性17例,女性23例,年龄34~82岁,平均(59.60 \pm 10.96)岁;对照组40例,男性19例,女性21例,年龄34~70岁,平均(55.18 \pm 10.48)岁;两组患者平均年龄间差异无统计学意义($t=1.85, P=0.07$)。两组均为肺癌6例,乳腺癌5例,食管癌4例,胃癌3例,结直肠癌4例,肝癌3例,卵巢癌8例,子宫内膜癌2例,宫颈癌2例,恶性淋巴瘤3例。两组患者在性别、肿瘤类型、疾病分期、Karnofsky评分等方面具有可比性(表1)。所有病例均经病理学或细胞学确诊,T2DM病的诊断均符合1999年WHO颁布的糖尿病诊断和分类标准^[1],Karnofsky评分 ≥ 60 分,预计生存期3个月以上,均无其他免疫性疾病,无长期大量使用激素类药物史。两组患者化疗前均常规进行血常规、空腹血糖、肝肾功能及心电图等检查,无化疗禁忌症。化疗前均取得患者或家属同意,签署化疗知情同意书。两组患者均给予2个周期化疗,相同疾病给予相同方案化疗,采集每个周期化疗前1天和化疗结束后第2天早晨空腹静脉血2 mL,静置3 h,3 000 r/min离心10 min,分离血清,-40 $^{\circ}$ C冰箱保存待检测。

1.2 研究方法

1.2.1 主要实验试剂 人TGF- β 1 ELISA试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

1.2.2 实验方法步骤 使用上海西唐生物科技有限公司提供的人TGF- β 1 ELISA试剂盒,因子含量检测严格按照说明书操作,检测前进行实验方法学评价。

1.3 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据输入到SAS8.1版本数据统计软件,组间比较采用双样本均值 t 检验,组内比较采用配对双样本均值 t 检验;空腹血糖与TGF- β 1表达的相关性采用Spearman等级相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前、后两组患者血清TGF- β 1的含量比较

化疗前,实验组血清TGF- β 1含量为(1 295.04 \pm

82.20)pg/mL,对照组为(1 424.04 \pm 73.56)pg/mL,二者间差异无统计学意义($t=1.17, P>0.05$)。第1个周期化疗后实验组血清TGF- β 1含量为(1 207.19 \pm 82.87)pg/mL,对照组为(1 283.33 \pm 78.00)pg/mL,二者间差异无统计学意义($t=0.67, P>0.05$)。第2个周期化疗后实验组血清TGF- β 1含量为(1 186.98 \pm 86.67)pg/mL,对照组为(1 040.65 \pm 66.21)pg/mL,二者间差异无统计学意义($t=-1.34, P>0.05$)。

表1 两组各40例患者一般资料比较

Table 1 Clinical data of the 40 patients in the two groups

项目	实验组	对照组	χ^2	P
性别			0.16	0.82
男	17	19		
女	23	21		
Karnofsky评分/分			0.24	0.89
91~100	18	19		
81~90	17	15		
61~80	5	6		
肿瘤种类				
肺癌	6	6		
乳腺癌	5	5		
食管癌	4	4		
胃癌	3	3		
结直肠癌	4	4		
肝癌	3	3		
卵巢癌	8	8		
子宫内膜癌	2	2		
宫颈癌	2	2		
恶性淋巴瘤	3	3		
临床分期			0.21	0.65
I~II	16	18		
III~IV	24	22		

2.2 化疗后实验组患者血清TGF- β 1的含量比较

第1个周期化疗后血清TGF- β 1含量为(1 207.19 \pm 82.87)pg/mL,较化疗前明显下降,有显著性差异($t=4.71, P<0.05$)。第2个周期化疗后血清TGF- β 1含量为(1 186.98 \pm 86.67)pg/mL,较第2个周期化疗前明显升高,有显著性差异($t=2.28, P<0.05$,表2)。

2.3 化疗后对照组患者血清TGF- β 1的含量比较

第1个周期化疗后血清TGF- β 1含量为(1 283.33 \pm 78.00)pg/mL,较化疗前明显下降,有显著性差异($t=2.20, P<0.05$)。第2个周期化疗后血清TGF- β 1含量为(1 040.65 \pm 66.21)pg/mL,较第2个周期化疗前继续下降,有显著性差异($t=3.28, P<0.05$,表3)。

2.4 化疗后两组患者血清TGF- β 1表达水平变化的例数比较

第1个周期化疗后,实验组和对照组血清TGF- β 1表达含量下降的例数分别为31例和34例,二者间差异无统计学意义($\chi^2=0.74, P>0.05$),提示两组TGF- β 1表达变化情况相同。第2个周期化疗后,实验组和对照组血清TGF- β 1表达含量升高的例数分别为33例和8例,有显著性差异($\chi^2=31.27, P<0.01$),提示两组表达变化情况不同。

表2 实验组2个周期化疗前后血清TGF- β 1表达水平变化
Table 2 Changes in TGF- β 1 expression in the experimental group before and after two cycles of chemotherapy

实验组	例数	TGF- β 1/pg·mL ⁻¹	<i>t</i>	<i>P</i>
1个周期化疗前	40	1 295.04 ± 82.20	4.71	*
1个周期化疗后	40	1 207.19 ± 82.87		
2个周期化疗前	40	1 051.50 ± 71.52	2.28	0.03
2个周期化疗后	40	1 186.98 ± 86.67		

*: $P<0.01$

2.5 化疗对实验组患者空腹血糖的影响

第1、2个周期化疗前,实验组空腹血糖分别为(6.08±0.95)mmoL/L、(6.30±0.90)mmoL/L,有显著性差异($P<0.01$),提示化疗后实验组患者空腹血糖明显升高。

2.6 空腹血糖变化与血清TGF- β 1表达水平的相关性

化疗前,实验组空腹血糖为(6.08±0.95)mmoL/L与TGF- β 1进行等级相关系数分析,无相关性($r=0.21, P>0.05$)。第2个周期化疗前,实验组空腹血糖为(6.30±0.90)mmoL/L与TGF- β 1进行等级相关系数分析,无相关性($r=0.03, P>0.05$)。

表3 对照组2个周期化疗前后血清TGF- β 1表达水平变化
Table 3 Changes in TGF- β 1 expression in the control group before and after two cycles of chemotherapy

对照组	例数	TGF- β 1/pg·mL ⁻¹	<i>t</i>	<i>P</i>
1个周期化疗前	40	1 424.04 ± 73.56	2.20	0.03
1个周期化疗后	40	1 283.33 ± 78.00		
2个周期化疗前	40	1 118.38 ± 66.64	3.28	*
2个周期化疗后	40	1 040.65 ± 66.21		

*: $P<0.01$

3 讨论

TGF- β 1是一种具有多功能生物学活性的细胞因子,其既可通过自分泌,也可通过旁分泌调节人体组织细胞生物学活性,参与细胞增殖、分化、凋亡等过程。文献报道在肺癌^[2]、食管癌^[3]、卵巢癌^[4]、胃贲门癌^[5]、子宫内膜癌^[6]等多种恶性肿瘤以及T2DM^[7]患

者的血清中均高表达,在多种恶性肿瘤及T2DM患者的疾病进展中起着重要作用,推测其在合并T2DM恶性肿瘤患者的疾病演变过程中可能同样起着重要作用。因化疗为恶性肿瘤的重要治疗手段之一,为了解化疗对合并T2DM恶性肿瘤患者血清TGF- β 1水平的影响,本研究重点监测了2个周期化疗后血清TGF- β 1的含量变化,同时还监测了化疗前空腹血糖的变化情况。

首先,本研究结果显示,两组患者化疗前血清中免疫抑制因子TGF- β 1均有不同程度的表达,但两组比较差异无统计学意义,因此并无推断的叠加效应出现,为后续实验提供了可比性的数据支持。虽经双样本均值*t*检验,两组间化疗后TGF- β 1变化差异无统计学意义,但将两组患者化疗后血清TGF- β 1水平变化的例数采用 χ^2 检验显示,第1个周期化疗后两组变化情况相同,多数下降;第2个周期化疗后两组变化不同,合并T2DM组升高例数(33例)明显高于非合并T2DM组(8例)。其次,分别对两组患者化疗后血清TGF- β 1变化进行比较发现,非合并T2DM组给予2个周期化疗,血清TGF- β 1表达水平持续下降,与姜福胜^[8]报道一致;合并T2DM组TGF- β 1的表达水平在第1个周期化疗后下降,与非合并T2DM组变化相同,而第2个周期化疗后却出现升高。两组变化趋势的差异考虑为化疗对TGF- β 1的影响机制不同所致。

在肿瘤的发生发展过程中,TGF- β 1具有双重的作用,即在肿瘤发生早期,TGF- β 1通过抑制内皮细胞增殖使肿瘤组织表达少量TGF- β 1,起着抑制肿瘤的作用;随着肿瘤的进展,TGF- β 1起着促使肿瘤细胞浸润转移的作用。恶性肿瘤细胞大量分泌TGF- β 1,并且恶性肿瘤细胞获得TGF- β 1导致的对生长抑制的耐受,呈现出恶性增殖现象^[9],更多的表达TGF- β 1。随着TGF- β 1合成分泌量增加,作用于周围基质细胞、免疫细胞、内皮细胞及平滑肌细胞,导致免疫抑制功能不断增强,既可促进肿瘤生长,同时又可抑制宿主免疫监视。TGF- β 1还通过促进血管内皮细胞的生长而发挥促肿瘤血管生成作用,通过促进血管生成促进了肿瘤的不断生长^[10]。非合并T2DM组,通过有效的化疗起到杀伤肿瘤细胞作用,肿瘤细胞被杀伤后,TGF- β 1的分泌减少,表达水平下降。合并T2DM组,早期化疗对TGF- β 1的影响情况与非合并T2DM组相同,但因合并T2DM,随着化疗周期数的增加可加重胰岛细胞的损伤,导致空腹血糖升高^[11],本研究结果已得到证实。高血糖增强了葡萄糖自身氧化、蛋白质非酶糖基化,减弱了机体抗氧化系统清除

(下转第727页)