

引用本文:张帆,邸泰霖,韩克松.免疫球蛋白水平对术后结直肠癌复发的影响及预测价值分析[J].安徽医药, 2021, 25(4): 726-729. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.022.



◇临床医学◇

免疫球蛋白水平对术后结直肠癌复发的影响及预测价值分析

张帆,邸泰霖,韩克松

作者单位:河北中石油中心医院普通外科,河北 廊坊 065000

基金项目:廊坊市科技支撑计划项目(2018013153)

摘要: **目的** 探讨免疫球蛋白的水平对经腹腔镜根治术后的结直肠癌临床结局的影响,并分析其预测结直肠癌复发的价值。**方法** 纳入 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在河北中石油中心医院行腹腔镜根治术治疗的原发结直肠癌 120 例进行随访。采集病人术后第一天外周血并检测免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)的含量,采用两独立样本 *t* 检验分析其术后复发和未复发病人间差异;利用 logistic 回归模型判断各指标与复发的关联;最后采用 ROC 曲线分析其在预测结直肠癌术后复发的价值。**结果** 术后复发组 IgG(17.36 ± 1.99)g/L、IgM(2.03 ± 0.83)g/L 和 IgA(3.86 ± 0.63)g/L 的水平显著高于未复发组(15.31 ± 2.02)g/L、(1.58 ± 0.65)g/L、(3.15 ± 0.71)g/L(均 $P < 0.05$)。经 logistic 回归分析发现, IgG、IgM 和 IgA 是独立的危险因素 [$OR > 1$, 分别为 2.11(1.33~3.27)、3.83(1.44~8.01)和 5.67(2.19~9.72)]。进一步的 ROC 曲线分析表明, IgG、IgM 和 IgA 以及三者的联合指标(IgG+IgM+IgA)对预测术后复发具有一定的预测价值, IgM、IgG 和 IgA 以及三指标联合的 AUC 分别为:0.761(0.657~0.865)、0.666(0.530~0.803)、0.768(0.677~0.860)和 0.907(0.842~0.972)。当 IgG=15.399 g/L 时,诊断的灵敏度为 0.833,特异度为 0.683;当 IgM=2.035 g/L 时,诊断的灵敏度为 0.642,特异度为 0.733;当 IgA=3.162 g/L 时,诊断的灵敏度为 0.895,特异度为 0.710。而三指标联合预测值=0.161 时,灵敏度为 0.917,特异度为 0.781。**结论** IgG、IgM 和 IgA 的水平与复发有关,是结直肠癌病人术后预后的独立影响因素,免疫球蛋白升高提示病人机体免疫状态差或肿瘤抗原表现活跃,对结直肠癌病人预后具有一定的影响,通过观察 IgM、IgG 和 IgA 的水平,可以预测病人术后临床结局,从而制定相应的治疗方案,提高病人的生存率。

关键词: 结直肠肿瘤; 免疫球蛋白; 复发; 影响因素; 预测

The level of immunoglobulin influenced recurrence of colorectal carcinoma after laparoscopic resection

ZHANG Fan, DI Tailin, HAN Kesong

Author Affiliation: Department of General Surgery, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Abstract: **Objective** To investigate the influences of the levels of immunoglobulin in peripheral blood of patients with colorectal carcinoma after laparoscopic resection on clinical outcomes, and to analyze their predictive value for postoperative recurrence. **Methods** The clinical data were collected from through follow-up 120 patients with colorectal carcinoma who underwent laparoscopic resection in Hebei Petro China Central Hospital from January 2015 to January 2016. Detecting the levels of IgG, IgM and IgA after Peripheral blood were obtained from 120 patients on the first day postoperatively, and the different of patients with recurrence and without recurrence after the operation were compared with independent *t*-test, and the correlation between each index and recurrence was analyzed with logistic regression. Finally, ROC curve was used to analyze its value in predicting postoperative recurrence of colorectal carcinoma. **Results** We found that levels of IgG(17.36 ± 1.99) g/L, IgM(2.03 ± 0.83)g/L and IgA(3.86 ± 0.63)g/L in recrudescence patients were higher in non-recrudescence patients (15.31 ± 2.02)g/L, (1.58 ± 0.65) g/L, (3.15 ± 0.71)g/L ($P < 0.05$), and logistic regression analysis found that the IgG, IgM and IgA were independent risk factors [all $OR > 1$, the OR value were 2.11(1.33-3.27), 3.83 (1.44-8.01), and 5.67 (2.19-9.72), respectively]. ROC curve analysis showed that levels of IgG, IgM and IgA had certain predictive value for predicting postoperative recurrence, the OR value were 0.761 (0.657,0.865), 0.666 (0.530-0.803), 0.768 (0.677-0.860) and 0.907 (0.842-0.972). At the optimum cut off point of 15.399 g/L, the sensitivity and specificity of the IgG were 0.833 and 0.683, respectively. At the optimum cut off point of 2.035 g/L, the sensitivity and specificity of the IgM were 0.642 and 0.733, respectively. At the optimum cut off point of 3.162 g/L, the sensitivity and specificity of the IgA were 0.895 and 0.710, respectively. The sensitivity of the combination of three markers was 0.917, with a specificity of 0.781. **Conclusion** Levels of IgG, IgM and IgA are associated with recurrence, and independent prognostic influencing factors for postoperative patients with colorectal carcinoma, its has a certain value in predicting postoperative recurrence of patients.

Key words: Colorectal neoplasms; Immunoglobulin; Recurrent; Risk factors; Prediction

结直肠癌(Colorectal carcinoma, CRC)是最常见的消化系统恶性肿瘤的一种,每年全世界约有100万人发病,50万人死于此病^[1]。近年来我国结直肠癌的患病率和病死率都呈明显的上升趋势^[2],有数据显示,其死亡率已跃居消化道恶性肿瘤中的第3位和全部恶性肿瘤的第6位^[3]。虽然近几年CRC病人的生存率有所增加,但仍有40%~50%的病人在术后仍然因局部或远处复发而死亡^[4]。因此寻找合适的术式和术后指标早期预测术后的复发或转移显得尤其重要。

腹腔镜技术由于其对组织创伤小、脏器干扰少以及手术应急反应小和恢复快等优点,已被广大临床医生用于结直肠癌手术^[3, 5-7]。因其降低了手术创伤,相对于传统开腹手术其对免疫功能的影响较小,具有一定的免疫保护作用^[8],有能减少术后复发的可能,而肿瘤的发生、发展与病人体内的机体免疫状态密切相关。免疫球蛋白作为机体抗肿瘤免疫机制的重要组成部分,其在免疫监视中,可起到溶解和吞噬溶解靶细胞的作用^[9]。有研究表明免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)的含量在不同的CRC病人中分布差异显著^[10],说明免疫球蛋白的数量与功能变化与肿瘤的发生、发展有一定的相关性,这对早期预测CRC术后是否复发/转移中有一定的意义。而国内外有关免疫球蛋白(IgG、IgA和IgM)与结直肠癌术后复发的关系的报道较少^[11-12]。本研究拟通过检测病人术后外周血免疫球蛋白(IgG、IgA和IgM)的水平,了解病人的免疫功能变化,探讨经腹腔镜根治术治疗后免疫状况对结直肠癌病人复发的影响以及其预测复发风险的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年1月在河北中石油中心医院行腹腔镜根治术进行治疗的结直肠癌病人120例(结肠癌78例,直肠癌42例)作为研究对象进行随访研究。按病人术后是否复发分为复发组和非复发组。其中未复发组96例(结肠癌60例,直肠癌36例),男性57例,女性39例。复发组24例(结肠癌18例,直肠癌6例),男性13例,女性11例。两组一般资料和术前CEA和CA19-9以及术后化疗方案等指标均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。病人或其近亲属知情同意,本研究符

合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:①病人均知晓该项研究,且签署知情同意;②经病理学检查确诊为结直肠癌;③所有病人均接受腹腔镜术方式;④符合手术根治指征的病人;⑤术后能够被随访者。

排除标准:①合并有内分泌系统、肝肾功能不全的病人;②急性感染、慢性炎症性疾病病人;③术前影像学检查发生广泛转移者;④腹部有既往手术史病人;⑤术前行化疗或接受过免疫抑制剂治疗的病人。

1.2 观察指标 对病人术后进行随访观察,计划随访三年,以观察病人术后复发情况,记录两组病人术前的一般资料和经腹腔镜治疗后的术后免疫球蛋白IgG、IgM和IgA水平以及是否进行化疗等。

1.3 统计学方法 采用Epidata 3.10建立数据库,采用双人双录入对数据质量进行质控。所有数据的统计分析采用专业软件SAS 9.4。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,数据满足正态且方差齐性时,采用两独立样本 t 检验分析两组间的差异。计数资料采用例(%)进行统计描述,采用 χ^2 检验分析两组间的差异。采用多因素logistic回归模型分析免疫球蛋白对术后复发的影响。采用ROC评价免疫球蛋白(IgG、IgM和IgA以及三者联合指标)对结直肠癌术后复发的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 术后两组病人免疫球蛋白水平比较 两组病人术后外周血IgG、IgM和IgA检测结果见表2,采用两独立样本 t 检验分析术后IgG、IgM和IgA组间差异,发现复发组的IgG、IgM和IgA的水平显著高于未复发组($P<0.05$)。

2.2 免疫球蛋白含量对病人术后复发的影响 以术后是否复发作为因变量,将表2中组间差异有统计学意义的指标作为自变量,为控制混杂因素,并将年龄、性别以及肿瘤分期纳入多因素logistic回归模型中,采用全变量法进行分析,以探讨免疫球蛋白含量对病人术后复发的影响。结果发现:机体中免疫球蛋白IgG、IgM和IgA的含量是影响结直肠癌病人术后复发的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表3,图1。

表1 行腹腔镜根治术结直肠癌120例一般资料的比较

组别	例数	男/ 女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	肿瘤最大 径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	TNM分期/例				术前CEA /(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	术前CA19-9/ (U/mL, $\bar{x} \pm s$)	放化疗/例	
						I	II	III	IV			是	否
未复发组	96	57/39	56.32±10.79	24.46±2.95	4.23±0.87	28	24	32	12	20.83±4.69	56.08±155.19	49	47
复发组	24	13/11	58.34±9.67	23.72±2.39	3.86±0.74	8	5	7	4	22.89±4.82	88.24±136.17	11	13
$\chi^2(t)$ 值		0.214	(-0.837)	(1.938)	(1.916)		0.276			(-1.914)	(-0.929)	0.208	
P 值		0.643	0.405	0.055	0.058		0.599			0.058	0.354	0.648	

注: BMI为体质质量指数, TNM为肿瘤分期, CEA为癌胚抗原, CA19-9为糖类抗原19-9。

表2 两组行腹腔镜根治术结直肠癌120例术后体液免疫球蛋白水平比较/(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG	IgM	IgA
未复发组	96	15.31±2.02	1.58±0.65	3.15±0.71
复发组	24	17.36±1.99	2.03±0.83	3.86±0.63
t值		-4.482	-2.853	-4.460
P值		0.000	0.005	0.000

表3 行腹腔镜根治术结直肠癌120例影响术后复发的多因素logistic回归分析结果

变量	估计值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR(95%CI)
年龄	0.086	0.089	0.944	0.331	1.09(0.89~1.26)
性别	0.148	0.257	0.332	0.564	1.16(0.74~2.03)
肿瘤分期	0.174	0.129	1.814	0.178	1.19(0.88~1.46)
IgG	0.747	0.230	10.586	0.001	2.11(1.33~3.27)
IgM	1.343	0.438	9.409	0.002	3.83(1.44~8.01)
IgA	1.735	0.380	20.831	0.000	5.67(2.19~9.72)

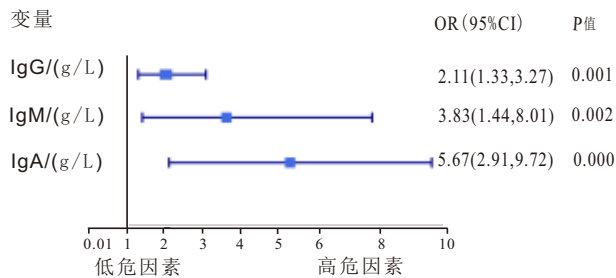


图1 校正年龄、性别和疾病分期后的CRC复发多因素logistic回归分析森林图

2.3 免疫球蛋白含量对CRC术后复发预测效果分析 以术后检查结果为因变量,对多因素logistic回归模型分析中有意义的结果采用ROC曲线分析各个免疫球蛋白的检验效能,研究结果显示3个免疫球蛋白指标IgG、IgM和IgA在鉴别诊断CRC病人术后是否复发方面具有一定的价值(均 $P<0.05$)。其中预测诊断效能最高者是IgA,其 $AUC_{IgA}=0.768(0.677\sim0.860)$;其次是IgG,其 $AUC_{IgG}=0.761(0.657\sim0.865)$;最后是IgM, $AUC_{IgM}=0.666(0.530\sim0.803)$,而三者联合预测效能显著增加, $AUC_{IgG+IgM+IgA}=0.907(0.842,0.972)$ 。见表4、图2。

表4 免疫球蛋白水平对行腹腔镜根治术结直肠癌120例复发预测效能分析

变量	AUC (95%CI)	χ^2 值	P值	cut- point	灵敏 度	特异 度
IgG	0.761(0.657~0.865)	24.166	0.000	15.399	0.833	0.683
IgM	0.666(0.530~0.803)	5.705	<0.0169	2.035	0.642	0.733
IgA	0.768(0.677~0.860)	33.098	0.000	3.162	0.895	0.710
IgG+ IgM+IgA	0.907(0.842~0.972)	147.600	0.000	0.161	0.917	0.781

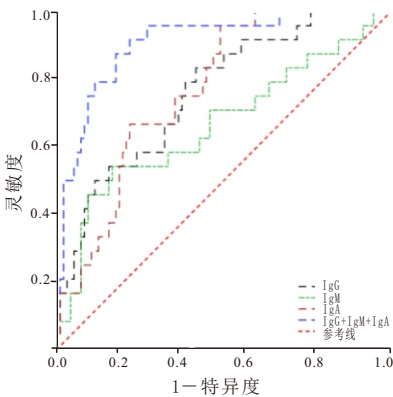


图2 免疫球蛋白水平对行腹腔镜根治术结直肠癌120例复发预测效能的ROC分析

3 讨论

随着内镜设备和医疗技术的飞速进展,由于腹腔镜的放大及可视效果让医师对术中局部解剖的辨认更为清晰,在降低对病人的副损伤同时,也降低了操作的难度^[6-8]。且较常规的开腹手术,能明显使得病人出血量减少、损伤变小,且术后病人的肠功能恢复速度较快,能使得病人进食时间提早,及时改善肠屏障功能,为病人机体免疫功能供应所需营养物质,以此有效改善病人的免疫功能,使得病人术后并发症减少^[13]等优点。有研究表明手术创伤的大小对机体免疫功能的抑制和应激反应程度呈现正相关作用,而这两种因素对病人术后癌症转移、复发及转归均具有严重的影响^[14]。故近些年临床上越来越多的医生在临床上对结直肠癌病人开展腹腔镜手术治疗。

但由于CRC病人术后的5年局部复发率仍然较高,会严重影响病人术后的生活质量,同时也是导致术后CRC病人死亡的主要因素。故对术后复发转移的早期诊断以及预后判断是CRC病人术后重要研究方向。

目前临床上采用的TNM分期法是指导临床选择特定的治疗方案和判断CRC的预后情况有价值的工具,但研究发现,处于相似临床阶段的病人可能会产生截然不同的结果,如TNM分期较早的结直肠癌病人术后有的却迅速出现转移或死亡等,一旦发生转移,病人的5年存活率只有12%^[15-16]。由于筛查方法选择的不足,目前只有39%的结肠直肠癌能在早期阶段被诊断出来^[17]。结直肠癌主要诊断方法是纤维内镜及病理检查,但作为普查的方法难以实施。尽管目前有许多预测诊断CRC病人术后复发情况的方法,但是各种方法均各有优缺点。粪便潜血和血清中癌胚抗原(CEA)作为非侵入性筛选方法被广泛应用于术后早期检测复发或转移性CRC,虽然是目前临床上应用广泛的结直肠癌肿瘤标志物,但其敏感性和特异性有限^[18],且有学者认为其在判断结直肠癌预后方面的作用仍存在一定争议^[19]。而钡灌肠、结肠镜检查 and ¹⁸F-FDG PET/CT具有更高的特异性,但对于无症状的一

般人群的大规模筛查可行差^[20-22]。

免疫球蛋白,是一群高度不均一的、复杂的混合物,作为机体抗肿瘤免疫机制的重要组成部分,其通过和肿瘤抗原结合后激活补体,促使细胞溶解和抗体受到的调理作用来发挥抗肿瘤免疫效益机制,可以表现为抗原和抗体双重特性,其中IgG可以通过与特定的抗原结合,并通过固定补体和结合巨噬细胞充分溶解细胞、促进机体吞噬作用,也可以促进其他细胞对靶细胞的杀伤作用^[22-23];IgM可激活补体和调理吞噬功能较强,可通过补体介导促进吞噬作用;IgA是机体黏膜防护的重要因素之一^[24]。而健康人血清中免疫球蛋白含量都是一定的,如果其含量较正常水平过高过低都可能是一种病态。故通过简单的检测各种免疫球蛋白的水平就能迅速对病人的机体免疫状态做出判断。

本研究发现复发的病人血清中的IgM、IgG和IgA水平均高于未复发组,这有可能是由于肿瘤病人体内癌细胞有增长的趋势,使得机体针对肿瘤抗原产生的较多抗肿瘤抗体;也可能是病人机体免疫状态差(细胞免疫功能低下)^[25],最终表现为IgM、IgG和IgA的增高。多因素logistic回归模型分析发现,IgM、IgG和IgA是复发的独立危险因素($OR>1$),表明如果术后病人的IgM、IgG和IgA水平高,提示可能病人免疫功能可能较差或体内肿瘤细胞活跃,复发的可能性增大。

采用ROC曲线进一步分析其鉴别诊断效能发现,IgM、IgG和IgA以及三指标联合在预测术后病人是否复发方面显示出了一定价值。当IgG=15.399 g/L时,诊断的灵敏度为0.833,特异度为0.683;当IgM=2.035 g/L时,诊断的灵敏度为0.642,特异度为0.733;当IgA=3.162 g/L时,诊断的灵敏度为0.895,特异度为0.710。而三指标联合预测值(IgG+IgM+IgA)=0.161时,灵敏度为0.917,特异度为0.781。

综上所述,通过对术后肿瘤病人外周血中免疫球蛋白含量的检测,观察IgM、IgG和IgA的水平,就能快速的了解肿瘤病人当时的免疫状态和评估术后临床结局,从而制定相应的治疗方案,提高病人的生存率。

参考文献

- [1] SAKURAI, MATSUI Y, HIRAKI T, et al. Single center prospective phase ii trial of ct-guided radiofrequency ablation for pulmonary metastases from colorectal cancer (SCIRO-1401) [J]. Acta Med Okayama, 2016, 70(4): 317-321.
- [2] KONISHIK, IKENAGA M, OHTA K, et al. A case of liver metastasis from colorectal cancer that showed a pathological complete response to mFOLFOX6 plus cetuximab [J]. Gan To Kagaku Ryo-ho, 2016, 43(8): 1003-1007.
- [3] 朱琳. 结肠镜联合腹腔镜根治术对老年结肠直肠癌炎症因子、T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 安徽医药, 2019, 23(4): 780-783.
- [4] SHCHEPOTINSB, KOLESNIK OO, BURLAKA AA, et al. Surgi-

cal treatment outcome in patients with colorectal cancer and concomitant liver metastases [J]. Klin Khir, 2015, (4): 23-27.

- [5] 彭宗清, 雷斌, 黄金锁. 腹腔镜下结直肠癌肝转移同时根治切除的临床研究 [J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12(4): 336-338. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-3946.2018.04.021.
- [6] 梁家强. 腹腔镜结直肠癌根治术后患者血清炎症、凝血及疼痛因子水平变化 [J]. 山东医药, 2018, 58(30): 68-71.
- [7] 关亚伟. 腹腔镜手术与开腹手术治疗结直肠癌的疗效对比观察 [J]. 安徽医药, 2018, 22(5): 875-877.
- [8] 张勇. 结直肠癌腹腔镜手术对免疫功能的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(11): 1917-1918.
- [9] 谭江峡. 外周血T淋巴细胞亚群与免疫球蛋白检测对肺癌病情监测及预后评价意义 [J]. 现代仪器与医疗, 2015, 21(3): 90-92.
- [10] 许胜恩, 徐伟, 赵飞鹏, 等. 鼻咽癌肿瘤组织中IgM的表达及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(29): 25-31.
- [11] 胡子龙, 吴有军, 胡时栋, 等. 腹腔镜与开腹结直肠癌手术对机体免疫功能影响及其疗效分析 [J]. 中国病案, 2018, 19(4): 82-85.
- [12] 冯会和, 付召军, 白凤琴, 等. 腹腔镜结直肠全系膜切除术对结直肠癌患者外周血炎症因子和免疫功能的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(7): 860-865.
- [13] 盛慧然. 腹腔镜与开腹手术对直肠癌患者应激反应、免疫功能及并发症的对比分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(5): 497-500.
- [14] 鲁德斌, 刘西平, 胡林忠. 腹腔镜与开腹手术治疗直肠癌疗效及对患者应激反应、免疫功能和生活质量的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(3): 289-291, 295.
- [15] MLCOCHOVA J, FALTEJSKOVA-VYCHYTILOVA P, FERRACIN M, et al. MicroRNA expression profiling identifies miR-31-5p/3p as associated with time to progression in wild-type RAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab [J]. Oncotarget, 2015, 6(36): 38695-38704.
- [16] 张帆, 邸泰霖, 韩克松. NK、Th17和Treg细胞水平对结直肠癌患者术后复发预测价值的分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(4): 448-452.
- [17] MOGHIMI-DEHKORDI B, SAFARAE A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia [J]. World J Gastrointest Oncol, 2012, 4(4): 71-75.
- [18] 邓瑞华, 袁杰. 癌胚抗原及潜血检测在早期筛查和诊断结直肠癌中的应用 [J]. 白求恩医学杂志, 2018, 16(3): 252-253.
- [19] 谢文杰, 李延红, 谢长访, 等. 低位直肠癌应用腹腔镜手术联合新辅助化疗对血清CEA、VEGF、CA724、CA242、LEP水平及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2221-2224.
- [20] 周胜, 潘奇. ¹⁸F-FDG PET/CT在结直肠癌术后患者复发及转移中的临床应用 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(12): 125-128.
- [21] 卓小丽, 李诗运, 戴儒奇. ¹⁸F-FDG PET/CT显像诊断结直肠癌术后复发和转移的价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6): 665-667.
- [22] 蒲竞, 陈晓红, 王慧春, 等. 血清CEA、CA19-9及PET-CT SUV值对结直肠癌患者术后复发/转移的诊断价值 [J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(8): 1-4.
- [23] 陈浩, 黄烨, 孙振纲, 等. 腹腔镜结直肠癌根治术对患者免疫状态和CRP的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2668-2671.
- [24] 潘建生, 陈一杰, 张诚华. 腹腔镜下结直肠癌根治术对结直肠癌患者的疗效及对细胞因子水平和免疫功能的影响 [J]. 癌症进展, 2018, 16(14): 1782-1785.
- [25] 李红. 肿瘤患者血清免疫球蛋白检测结果的分析 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(5): 92-93.

(收稿日期: 2019-09-13, 修回日期: 2019-10-23)