

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.017

血清 CCR3、CCL7 与结直肠癌根治术治疗患者术后复发转移的关系*

胡裕磊¹ 尚晨昊¹ 吉怕伍哈子¹ 李伟¹ 陈治宏¹ 魏寿江^{2Δ}

(1 川北医学院临床医学系 四川 南充 637100; 2 川北医学院附属医院胃肠外科 四川 南充 637002)

摘要 目的: 分析血清 CC 趋化因子受体 3 (CCR3)、CC 趋化因子配体 7 (CCL7) 与结直肠癌根治术治疗患者术后复发转移的关系。**方法:** 选择我院 310 例行结直肠癌根治术的患者为研究组和 180 例健康志愿者为对照组。检测两组血清 CCR3、CCL7 水平, 分析血清 CCR3、CCL7 与临床病理特征的关系。随访 3 年, 根据预后情况分为未复发转移组及复发转移组。分析术后复发转移的影响因素。**结果:** 与对照组相比, 研究组血清 CCR3、CCL7 水平更高 ($P < 0.05$)。有淋巴结转移、TNM 分期 III 期患者血清 CCR3、CCL7 水平显著高于无淋巴结转移、TNM 分期 I-II 期患者 ($P < 0.05$)。复发转移组血清 CCR3、CCL7 水平显著高于未复发转移组 ($P < 0.05$)。结肠癌患者术后复发转移的危险因素包括淋巴结转移、CCR3 升高、CCL7 升高 ($P < 0.05$)。**结论:** 结直肠癌患者血清 CCR3、CCL7 水平升高, 且是术后复发转移的危险因素。

关键词: 结直肠癌; CC 趋化因子受体 3; CC 趋化因子配体 7; 复发转移

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)23-4470-04

Relationship between Serum CCR3, CCL7 and Postoperative Recurrence and Metastasis in Patients Undergoing Radical Resection of Colorectal Cancer*

HU Yu-lei¹, SHANG Chen-hao¹, Jipawuhazi¹, LI Wei¹, CHEN Zhi-hong¹, WEI Shou-jiang^{2Δ}

(1 Clinical Medicine Department of Chuanbei Medical College, Nanchong, Sichuan, 637100, China;

2 Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637002, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between serum CC chemokine receptor 3 (CCR3), CC chemokine ligand 7 (CCL7) and postoperative recurrence and metastasis in patients undergoing radical resection of colorectal cancer. **Methods:** 310 patients who underwent radical resection of colorectal cancer were selected as the study group, and 180 healthy volunteers as the control group. serum levels of CCR3 and CCL7 in two groups were detected. The relationship between serum CCR3 and CCL7 and clinical pathological features was analyzed. Followed up for 3 years and divided into non-recurrence and metastasis group and recurrence and metastasis group based on prognosis. The influencing factors of postoperative recurrence and metastasis were analyzed. **Results:** Compared with the control group, the study group had higher levels of serum CCR3 and CCL7 ($P < 0.05$). The serum levels of CCR3 and CCL7 in patients with lymph node metastasis and TNM stage III were significantly higher than those in patients without lymph node metastasis and TNM stage I-II ($P < 0.05$). The serum levels of CCR3 and CCL7 in recurrence and metastasis group were significantly higher than those in non-recurrence and metastasis group ($P < 0.05$). The risk factors for postoperative recurrence and metastasis in colorectal cancer patients included lymph node metastasis, elevated CCR3, and elevated CCL7 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Elevated serum levels of CCR3 and CCL7 in colorectal cancer patients are risk factors for postoperative recurrence and metastasis.

Key words: Colorectal cancer; CC chemokine receptor 3; CC chemokine ligand 7; Recurrence and metastasis

Chinese Library Classification (CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4470-04

前言

结直肠癌位居我国恶性肿瘤发病率第四位, 死亡率位居第五位, 尽管结直肠癌早期筛查和治疗方法不断改进, 但术后复发以及转移对患者预后改善影响较大, 结直肠癌患者术后出现复发、转移, 其远期生存率将明显降低^[1]。CC 趋化因子受体 (CCRs) 和 CC 趋化因子配体 (CCLs) 是 CC 趋化因子家族的两类重要的亚家族, 可参与结直肠癌的进展和肝转移^[2]。CCR3 是

CCRs 家族的重要成员之一, 对结直肠癌具有一定诊断价值^[3]。CCL7 是 CCLs 家族的重要成员之一, 研究表明, CCL7 与结直肠癌患者预后相关^[4]。本研究分析结直肠癌根治术后患者血清 CCR3、CCL7 与复发转移的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018 年 3 月至 2020 年 3 月选择我院 310 例结直肠癌并

* 基金项目: 四川省科技计划项目重点研发计划项目(2022YFS0168)

作者简介: 胡裕磊(1997-), 男, 硕士, 规培医师, 研究方向: 胃肠外科, E-mail: 18783917685@163.com

Δ 通讯作者: 魏寿江(1966-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 胃肠肿瘤, E-mail: 17390207608@126.com

(收稿日期: 2024-06-18 接受日期: 2024-07-10)

行根治术的患者纳入研究组。本研究获得我院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合结直肠癌相关诊断标准^[9];(2)年龄 ≥ 18 岁,临床资料完整;(3)肿瘤未出现远处转移;(4)术前未进行放疗、化疗等;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)合并重要脏器功能障碍;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)近期发生急性、慢性炎症性疾病。研究组男性 195 例、女性 115 例;年龄范围 38~75 岁,平均年龄(62.77 \pm 8.12)岁。另选同期男性 96 例、女性 84 例共计 180 例于我院体检健康志愿者作为对照组,年龄范围 35~75 岁,平均年龄(62.08 \pm 7.34)岁。两组年龄、性别比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CCR3、CCL7 检测 采集健康志愿者体检当日空腹外周静脉血 5 mL,结直肠癌患者为入院后采集 5 mL 空腹外周静脉血,离心后分离血清。血清 CCR3、CCL7 水平采用酶联免疫吸附法测定。

1.2.2 资料收集 收集研究组性别、年龄、淋巴结转移、原发灶部位、分化程度、病灶大小、组织学类型、TNM 分期。

1.2.3 预后随访 患者从手术开始行 3 年随访,终点时间经检查明确肿瘤复发、转移,或患者因病死亡。前 2 年每 3 个月复查一次,第 3 年每半年复查一次。随访截止日期 2023 年 3 月。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件,计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验或 F 检验。多因素 Logistic 回归分析结直肠癌患者发生复发转移的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 CCR3、CCL7 水平比较

与对照组血清 CCR3 (176.67 \pm 32.11)ng/L、CCL7 (86.73 \pm 15.34)ng/L 水平相比,研究组 (308.25 \pm 65.74)ng/L、(132.72 \pm 31.47)ng/L 更高($P<0.05$)。

2.2 不同临床病理特征血清 CCR3、CCL7 水平比较

有淋巴结转移、TNM 分期 III 期者的血清 CCR3、CCL7 水平高于无淋巴结转移、TNM 分期 I-II 期者($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同临床病理特征血清 CCR3、CCL7 水平 (ng/L, $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Serum CCR3 and CCL7 levels with different clinical pathological features (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Index	n	CCR3	t/F	P	CCL7	t/F	P
Gender			1.787	0.075		1.702	0.090
Male	195	310.63 \pm 31.27			133.16 \pm 14.78		
Female	115	304.22 \pm 29.15			130.28 \pm 13.71		
Age(years)			0.901	0.368		1.488	0.138
<60 years	105	306.04 \pm 28.78			131.09 \pm 13.05		
≥ 60 years	205	309.38 \pm 31.92			133.56 \pm 14.22		
Primary focus site			0.271	0.896		1.039	0.387
Right hemicolon	90	307.45 \pm 23.89			131.89 \pm 11.27		
Transverse colon	28	309.56 \pm 22.81			133.64 \pm 9.08		
Sigmoid colon	72	310.56 \pm 23.61			134.05 \pm 10.67		
Left hemicolon	70	306.34 \pm 24.11			132.94 \pm 11.52		
Rectum	50	308.28 \pm 22.08			131.48 \pm 9.09		
Lesion size(cm)			0.651	0.516		1.591	0.113
<3	70	306.35 \pm 26.08			130.15 \pm 12.68		
≥ 3	240	308.81 \pm 33.14			133.47 \pm 15.82		
Histological type			1.439	0.151		0.710	0.478
Adenocarcinoma	180	310.36 \pm 30.67			133.21 \pm 14.62		
Squamous cell carcinoma	130	305.34 \pm 29.78			132.04 \pm 13.87		
Degree of differentiation			1.145	0.253		1.168	0.244
Poorly differentiated	113	310.93 \pm 28.56			133.28 \pm 12.21		
Middle and high differentiation	197	306.73 \pm 32.45			131.26 \pm 15.88		
Lymph node metastasis			24.352	0.000		10.660	0.000
Yes	103	366.29 \pm 31.85			142.82 \pm 7.02		
No	207	279.63 \pm 24.14			127.73 \pm 17.77		

续表 1 不同临床病理特征血清 CCR3、CCL7 水平 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Serum CCR3 and CCL7 levels with different clinical pathological features (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Index	n	CCR3	t/F	P	CCL7	t/F	P
TNM staging			18.872	0.000		9.142	0.000
Stage I-II	200	286.25±27.89			128.29±15.07		
Stage III	110	348.24±27.27			140.77±8.95		

2.3 研究组不同预后的 CCR3、CCL7 比较

310 例患者随访 3 年,失访 9 例,予以剔除,余 301 例患者出现复发转移者 32 例作为复发转移组,余下 269 例未复发转移患者作为未复发转移组。复发转移组血清 CCL7 (162.47±17.92)ng/L、CCR3 (394.13±39.17)ng/L 水平比未复发转移组

(119.21±12.32)ng/L、(272.81±26.91)ng/L 高 ($P < 0.05$)。

2.4 结直肠癌患者术后复发转移的单因素分析

复发转移组有淋巴结转移的比例高于未复发转移组 ($P < 0.05$),两组性别、年龄、TNM 分期、原发灶部位、病灶大小、组织学类型、分化程度无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 单因素分析结果[n(%)]

Table 2 The results of univariate analysis[n(%)]

Index	n	Recurrence and metastasis group(n=32)	Non-recurrence and metastasis group(n=269)	χ^2	P
Gender				0.179	0.672
Male	189	19(59.38)	170(63.20)		
Female	112	13(40.62)	99(36.80)		
Age(years)				0.289	0.591
<60 years	107	10(31.25)	97(36.06)		
≥ 60 years	194	22(68.75)	172(63.94)		
Primary focus site				0.266	0.992
Right hemicolon	87	9(28.13)	78(29.00)		
Transverse colon	26	3(9.38)	23(8.55)		
Sigmoid colon	71	7(21.88)	64(23.79)		
Left hemicolon	66	8(25.00)	58(21.56)		
Rectum	51	5(15.63)	46(17.10)		
Lesion size(cm)				0.000	0.994
<3	66	7(21.88)	59(21.93)		
≥ 3	235	25(78.12)	210(78.07)		
Histological type				0.137	0.712
Adenocarcinoma	179	20(62.50)	159(59.11)		
Squamous cell carcinoma	122	12(37.50)	110(40.89)		
Degree of differentiation				2.267	0.132
Poorly differentiated	105	15(46.88)	90(33.46)		
Middle and high differentiation	196	17(53.12)	179(66.54)		
Lymph node metastasis				37.147	0.000
Yes	97	26(81.25)	71(26.39)		
No	204	6(18.75)	188(69.89)		
TNM staging				2.267	0.132
Stage I-II	196	17(53.12)	179(66.54)		
Stage III	105	15(46.88)	90(33.46)		

2.5 结直肠癌患者术后复发转移的多因素 Logsitic 回归分析

以表 3、4 中有统计学意义的指标为自变量并进行赋值(淋巴结转移:有 =1, 无 =0, CCR3、CCL7 均原值输入), 以患者术后复发转移为因变量(是 =1, 否 =0), 结果显示, 淋巴结转移 [OR (0.95CI)=4.086 (1.963~8.513)], CCL7 水平升高 [OR (0.95CI)=1.049 (1.016~1.083)], CCR3 水平升高 [OR (0.95CI)=1.027 (1.007~1.048)] 是结直肠癌患者术后复发转移的危险因素 ($P < 0.05$)。

3 讨论

根治性手术是治疗结直肠癌的常用方法, 患者的生存时间和预后主要取决于肿瘤检出时间、恶性程度及侵袭转移情况等。影像学检查是诊断结直肠癌的方法之一, 但无法准确检测微小转移病灶^[6]。因此有必要探寻与结直肠癌根治术患者术后复发转移有关的血清指标。

CCL7 作为炎症的重要递质, 可以促进组织的慢性炎症反应发生, 影响细胞增殖和分化, 导致细胞恶性病变, 其还可影响肿瘤细胞的迁移侵袭能力及与细胞间质的黏附, 促进上皮间质转化, 增加肿瘤的恶性程度^[7]。CCR3 是 CCL7 的主要受体之一, CCR3 在肝癌中存在高表达, 发挥促癌作用^[8]。白细胞介素-30(IL-30)可调节 CCR3 等趋化因子受体参与结直肠癌细胞的扩增, 促进结直肠癌细胞的侵袭^[9]。本研究发现, 结直肠癌患者血清 CCR3、CCL7 水平显著高于健康人, 表明 CCR3、CCL7 可促进结直肠癌的发展。分析 CCL7 可能通过促进结直肠癌的慢性炎症反应发生, 并影响细胞的增殖和分化, 导致结直肠癌黏膜细胞恶性病变^[10]; IL-30 通过调节 CCR3, 影响结直肠癌黏膜细胞的增殖和分化, 促进肿瘤的形成。

本研究发现, 有淋巴结转移、TNM 分期 III 期患者的血清 CCR3、CCL7 水平显著高于无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期患者, 表明 CCR3、CCL7 与结直肠癌的淋巴结转移及恶性进展有关。分析其机制可能与 CCL7 可通过趋化肿瘤细胞运动, 影响结直肠癌细胞的迁移侵袭能力, 促进肿瘤的淋巴结转移; CCL7 可影响肿瘤细胞与细胞间质的黏附, 促进上皮间质转化, 促进淋巴结转移及恶性进展; CCR3 可促进结直肠癌细胞的迁移和淋巴结转移^[11]。

本研究结果还显示, 复发转移组血清 CCR3、CCL7 水平显著高于未复发转移组, 多因素 Logsitic 回归分析显示淋巴结转移、CCR3 水平升高、CCL7 水平升高是结直肠癌患者术后复发转移的危险因素。分析原因可能是血清 CCR3、CCL7 较高的患者

术前可能存在淋巴结转移, 因此术后发生复发转移风险也较高; 同时血清 CCR3、CCL7 可能会促进结直肠癌细胞恶性增殖^[12]。因此术前血清 CCR3、CCL7 较高的患者术后更容易发生复发转移。

综上所述, 结直肠癌患者血清 CCR3、CCL7 水平升高, 其水平与淋巴结转移、TNM 分期有关, 且是结直肠癌根治术治疗患者术后复发转移的危险因素。

参考文献 (References)

- [1] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020 年中国与全球结直肠癌流行概况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 221-229.
- [2] 卢晓云, 俞姝含, 吴泽宇, 等. CCR2、CCL2、Foxp3 在结肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2023, 10 (1): 52-56.
- [3] Zajkowska M, Kulczyńska-Przybik A, Dulewicz M, et al. Eotaxins and Their Receptor as Biomarkers of Colorectal Cancer [J]. J Clin Med, 2021, 10(12): 2675.
- [4] Chidimatsu H, Tsunedomi R, Nakagami Y, et al. Serum CCL7 Is a Novel Prognostic Biomarker of Metastatic Colorectal Cancer [J]. Anticancer Res, 2023, 43(1): 105-114.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.
- [6] 梅海涛, 郝家领, 刘洋, 等. GJA1 在结直肠癌组织中表达及促进侵袭转移的研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3201-3206.
- [7] Lee YS, Cho YB. CCL7 Signaling in the Tumor Microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 54(1231): 33-43.
- [8] Korbecki J, Kojder K, Simińska D, et al. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 8412.
- [9] Asano T, Suzuki H, Tanaka T, et al. C3Mab-3: A Monoclonal Antibody for Mouse CC Chemokine Receptor 3 for Flow Cytometry [J]. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2022, 41(2): 74-79.
- [10] Yang H, Jian L, Jin Q, et al. CCL7 playing a dominant role in recruiting early OCPs to facilitate osteolysis at metastatic site of colorectal cancer[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 94.
- [11] Zajkowska M, Mroczko B. Eotaxins and Their Receptor in Colorectal Cancer-A Literature Review[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(6): 1383.
- [12] Lee YS, Kim SY, Song SJ, et al. Crosstalk between CCL7 and CCR3 promotes metastasis of colon cancer cells via ERK-JNK signaling pathways[J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 36842-36853.

(上接第 4454 页)

- [9] de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children[J]. Lancet, 2020, 396(10253): 786-798.
- [10] Ishak SR, Ganzoury MME, Fouda EM, et al. Serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a biomarker of cardiac manifestations in children with COVID-19 [J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 527.
- [11] 汤敏敏. 血清 GDF-15 与社区获得性肺炎患者严重程度和预后的相关性: 一项前瞻性队列研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2023.

- [12] 胡蓉, 肖洪洲, 隆福娟, 等. 血清 HO-1、Ang-2、Syndecan-4 与急性肺炎患儿病情变化的关系及其在临床预后中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(20): 2453-2456, 2461.
- [13] 蒋真, 高英, 刘月芬. GDF-15 联合 cTnI 对重症肺炎患儿心肌损伤早期诊断的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(23): 5423-5426.
- [14] Zhang R, Rai U, Ibrahim NBM, et al. Dysregulation of angiopoietin-Tie-2 axis in ugandan children hospitalized with pneumonia [J]. Cytokine, 2020, 133: 155175.