

# 微量元素与肺癌的关系及临床应用

赵先文<sup>1</sup> 韩存芝<sup>1</sup> 荆洁线<sup>1</sup> 郭晋纲<sup>1</sup> 朱秋娟<sup>2</sup>

**摘要** 为了探讨肺癌与微量元素之间的关系,采用 PE3030 型原子吸收分光光度计对 300 例肺癌、50 例肺良性疾病患者及 100 名健康成人的血清进行了铜、锌、铁、锰、钙水平及铜/锌比值的测定。结果单因素分析表明,肺癌组、肺良性疾病组血清铜、锰的水平及铜/锌比值均明显高于健康对照组,而锌和钙则明显低于健康对照组,差异显著(分别  $P < 0.05 \sim 0.01$ )。肺癌与肺良性疾病组之间比较,被测的元素及铜/锌比值均无明显的变化( $P > 0.05$ )。3 组组内受检者职业、居住地、年龄段被测元素及铜/锌比值比较无明显变化( $P > 0.05$ )。结果还表明,60 例化疗的肺癌患者缓解组血清铜水平及铜/锌比值与治疗前比较明显下降,而锌、钙上升,未缓解组的铜/锌比值与治疗前比较明显上升,差异有非常显著性(分别  $P < 0.01$ )。非条件 logistic 多因素分析表明,肺癌患者血清钙的比数比为 0.9950,95% CI 为 0.9910~0.9990;铜/锌比值的比数比为 7.9914,95% CI 为 3.4310~18.6134;提示血清钙可能是肺癌发病的一个保护因素;而铜/锌比值可能是个危险因素。结果还提示,以健康对照组铜/锌比值 1.10 为界值,对肺癌诊断阳性率为 68%;并对肺癌的疗效评价有一定参考价值。

**关键词** 微量元素 肺癌 相关分析

**Relationship of Serum Trace Elements to Lung Cancer and Its Clinical Application** Zhao Xianwen<sup>\*</sup>, Han Cunzhi, Jing Jiexian, et al. <sup>\*</sup> Dept. of Etiology, Shanxi Cancer Institute, Taiyuan 030013

**Abstract** The levels of serum trace elements Cu, Zn, Fe, Mn and Ca were measured by PE3030 atomic absorption spectrophotometer in 300 patients with lung cancer, 50 with nonmalignant pulmonary diseases and 100 healthy subjects. In addition, these trace elements were also measured in 60 cases with lung cancer (40 remitted, 20 non-remitted) before and after treatment. Results showed that the concentrations of serum Cu, Mn and Cu/Zn ratio were significantly higher ( $P < 0.01$ ) but Zn, Ca were significantly lower ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ) in lung cancer and nonmalignant pulmonary diseases than in healthy controls. Within the three groups there has no difference among profession, area and age discovered. In the remitted patients with lung cancer, the levels of serum Cu and Cu/Zn ratio were significantly lower ( $P < 0.01$ ) but Zn, Ca were significantly higher ( $P < 0.01$ ) after treatment. In the non-remitted group, only Cu/Zn ratio was significantly higher ( $P < 0.01$ ) after treatment. Multivariable logistic regression analysis showed that the Odds Ratio (OR) of serum Ca was 0.9950 with 95% Confidence interval (CI) 0.9910~0.9990, and the OR of Cu/Zn was 7.9914 with 95% CI 3.4310~18.6134. It was suggested that Ca might play a protective role while Cu/Zn ratio a risk factor for lung cancer. Results also showed that if the threshold of Cu/Zn ratio set at 1.10 in the healthy control group, the positive rate of Cu/Zn ratio was 68% which might be important in diagnosis and to assessing the prognosis of lung cancer.

**Key words** Trace elements Lung cancer Related analysis

微量元素与肿瘤的关系十分密切,体内某些元素含量过高或过低在一定程度上影响

肿瘤的发生与发展。肺癌恶性度高,治愈率低,且近年来我国发病率明显上升,严重威胁着人民身心健康。为了进一步探讨肺癌的发病因素,寻找预防及早期诊断的措施,本文对

1 山西省肿瘤研究所病因室 太原 030013

2 山西省肿瘤医院呼吸内科

近年来到我院诊治的部分肺癌、肺良性疾病患者血清中的铜、锌、铁、锰、钙含量及铜/锌比值进行测定,并以健康人群为对照,探讨他们之间的关系。同时对部分化疗的肺癌患者血清中铜、锌、铁、锰、钙及铜/锌比值进行治疗前后的比较,探讨其对临床治疗动态观察的意义。

## 材料与方法

一、临床资料:本研究病例选自 1993~1996 年来我院诊治的部分肺部患者。

肺癌患者 300 例,男 253 例,女 47 例,其中农民 88 例,工人 130 例,干部 82 例;来自农村 158 例,城市 142 例;平均年龄 54 岁(25~72 岁),35 岁以下的 25 例,36~60 岁 161 例,61 岁以上 114 例。

肺良性疾病 50 例(肺结核 30 例,肺炎 9 例,肺气肿 6 例及其他 5 例),男 35 例,女 15 例,其中农民 26 例,工人 18 例,干部 6 例;来自农村 23 例,城市 27 例;平均年龄 48 岁(16~68 岁),35 岁以下 12 例,36~60 岁 27 例,61 岁以上 11 例。以上病例均经病理细胞学和彩像检查等进行证实。

健康对照组 100 名,男 77 名,女 23 名,其中农民 42 名,工人 38 名,干部 20 名;来自农村 46 名,城市 54 名;平均年龄 49 岁(19~68 岁),35 岁以下 20 名,36~60 岁 50 名,60 岁以上 30 名。

肺癌化疗预后观察 60 例,按 WHO 所规定的实体瘤评定标准,缓解组 40 例,男 32 例,女 8 例,平均年龄 56 岁(25~70 岁);未缓解组 20 例,男 15 例,女 5 例,平均年龄 53 岁(38~68 岁)。

## 二、检测方法:

1. 入院后未经任何治疗的肺癌、肺良性疾病患者与健康对照者均取空腹静脉血 2ml,预后观察的肺癌患者分别在化疗前后取空腹静脉血 2ml,于无离子水处理过的试管中分离血清备用。

2. 取受检者分离好的血清 0.5ml,经

$\text{HNO}_3:\text{HClO}_4$  (4:1) 混合酸加热消化至澄清透明,定容至 50ml,然后采用 PE3030 型原子吸收分光光度计测定铜、锌、铁、锰、钙及铜/锌比值。

3. 统计分析,将所得数据在 Compaq586 微机建库,使用 SAS 软件进行单因素  $t$  检验和非条件 logistic 回归多因素分析。

## 结 果

### 一、单因素分析:

1. 3 个比较组受检者根据职业、居住地、年龄段进行分组,并对每组组内受检者血清铜、锌、铁、锰、钙及铜/锌比值进行比较,均无统计学差异( $P > 0.05$ )。但农民肺癌组和 61 岁以上肺癌组血清铜及铜/锌比值高于总肺癌组,差异有非常显著性( $P < 0.01$ ),结果见表 1。

2. 肺癌、肺良性疾病及健康对照者血清中微量元素的比较:结果表明,肺癌、肺良性疾病组患者血清铜、锰水平和铜/锌比值均高于正常对照组,而锌和钙均低于正常对照组,差异有显著性(分别  $P < 0.05 \sim 0.01$ )。肺癌、肺良性疾病组血清各元素水平及铜/锌比值比较均无显著性差异( $P > 0.05$ ),结果见表 2。

3. 肺癌患者化疗前后血清中微量元素和铜/锌比值的比较:结果表明,60 例化疗的肺癌患者,均按常规的化疗方案进行治疗,缓解组 40 例血清锌、钙明显升高,而铜和铜/锌比值明显下降,未缓解组 20 例,血清铜/锌比值明显上升,与治疗前比较差异均有非常显著性(分别  $P < 0.01$ ),结果见表 3。

4. 铜/锌比值对肺癌的诊断价值:在肺癌、肺良性疾病和健康对照组 3 组受检者血清铜/锌比值的分布中,以健康对照组( $\bar{x} \pm s$ )的 1.10 为正常值上限(界值),肺癌组高出界值的 204 例,阳性率为 68% (204/300);肺良性疾病组 18 例,阳性率 36% (18/50);肺癌化疗后缓解组 11 例,阳性率 27.5% (11/40);未缓解组 18 例,阳性率为 90% (18/

20)。

5. 不同病理类型的肺癌患者血清中微量元素  
元素的比较: 肺腺癌 64 例、肺鳞癌 61 例、肺  
未分化癌 48 例及未分类癌 127 例的血清中  
铜、锌、铁、锰、钙及铜/ 锌比值进行比较均无  
明显的变化(  $P> 0.05$ )。

表 1 3 组内受检者不同职业、居住地、年龄段血清中微量元素的比较(  $\bar{x} \pm s$   $\mu\text{g/ml}$ )

受检者	例数	铜	锌	铁	锰	钙	铜/ 锌
总肺癌	300	1.12 $\pm$ 0.32	0.93 $\pm$ 0.30	1.41 $\pm$ 0.71	0.14 $\pm$ 0.15	113.40 $\pm$ 20.10	1.26 $\pm$ 0.37
职 业 农民	88	1.22 $\pm$ 0.41*	0.99 $\pm$ 0.48	1.50 $\pm$ 0.76	0.13 $\pm$ 0.14	110.00 $\pm$ 29.30	1.37 $\pm$ 0.50*
工人	130	1.15 $\pm$ 0.42	0.95 $\pm$ 0.37	1.32 $\pm$ 0.67	0.13 $\pm$ 0.14	113.10 $\pm$ 23.30	1.28 $\pm$ 0.50
干部	82	1.15 $\pm$ 0.38	1.04 $\pm$ 0.37	1.47 $\pm$ 0.76	0.15 $\pm$ 0.14	118.00 $\pm$ 33.00	1.22 $\pm$ 0.54
年龄(岁) < 35	25	0.99 $\pm$ 0.24	0.97 $\pm$ 0.36	1.43 $\pm$ 0.82	0.12 $\pm$ 0.15	112.30 $\pm$ 28.90	1.20 $\pm$ 0.58
36~ 60	161	1.14 $\pm$ 0.40	0.97 $\pm$ 0.30	1.42 $\pm$ 0.72	0.12 $\pm$ 0.13	115.30 $\pm$ 29.90	1.24 $\pm$ 0.50
$\geq$ 61	114	1.25 $\pm$ 0.46*	0.96 $\pm$ 0.35	1.46 $\pm$ 0.93	0.13 $\pm$ 0.13	115.30 $\pm$ 29.80	1.33 $\pm$ 0.54*
居住地 农村	194	1.18 $\pm$ 0.51	0.99 $\pm$ 0.30	1.44 $\pm$ 0.73	0.14 $\pm$ 0.15	114.10 $\pm$ 31.50	1.23 $\pm$ 0.53
城市	206	1.19 $\pm$ 0.43	0.96 $\pm$ 0.42	1.39 $\pm$ 0.70	0.11 $\pm$ 0.11	114.40 $\pm$ 26.20	1.37 $\pm$ 0.59
健康对照组	100	0.88 $\pm$ 0.27	1.15 $\pm$ 0.37	1.51 $\pm$ 0.46	0.04 $\pm$ 0.05	120.90 $\pm$ 23.80	0.81 $\pm$ 0.28
职 业 农民	42	0.82 $\pm$ 0.72	1.18 $\pm$ 0.56	1.51 $\pm$ 0.69	0.06 $\pm$ 0.06	124.60 $\pm$ 20.40	0.87 $\pm$ 0.40
工人	38	0.86 $\pm$ 0.24	1.15 $\pm$ 0.50	1.48 $\pm$ 0.50	0.05 $\pm$ 0.05	123.20 $\pm$ 24.40	0.85 $\pm$ 0.39
干部	20	0.91 $\pm$ 0.23	1.20 $\pm$ 0.26	1.45 $\pm$ 0.52	0.02 $\pm$ 0.004	119.00 $\pm$ 20.70	0.77 $\pm$ 0.21
年龄(岁) < 35	20	0.87 $\pm$ 0.21	1.18 $\pm$ 0.13	1.48 $\pm$ 0.52	0.03 $\pm$ 0.02	121.90 $\pm$ 22.00	0.80 $\pm$ 0.30
36~ 60	50	0.86 $\pm$ 0.20	1.16 $\pm$ 0.40	1.42 $\pm$ 0.51	0.05 $\pm$ 0.04	120.00 $\pm$ 20.30	0.76 $\pm$ 0.20
$\geq$ 61	30	0.90 $\pm$ 0.31	1.14 $\pm$ 0.52	1.42 $\pm$ 0.58	0.05 $\pm$ 0.03	118.00 $\pm$ 25.10	0.89 $\pm$ 26.4
居住地 农村	43	0.85 $\pm$ 0.42	1.16 $\pm$ 0.56	1.46 $\pm$ 0.48	0.05 $\pm$ 0.05	120.40 $\pm$ 23.00	0.83 $\pm$ 0.48
城市	57	0.87 $\pm$ 0.31	1.18 $\pm$ 0.40	1.52 $\pm$ 0.51	0.04 $\pm$ 0.04	119.20 $\pm$ 22.80	0.82 $\pm$ 0.43

\*  $P< 0.01$ (与总肺癌比较)

表 2 肺癌、肺良性疾病、对照组血清微量元素水平(  $\bar{x} \pm s$   $\mu\text{g/ml}$ )

微量元素	正常对照(100)	良性疾病( 50)	肺癌( 300)
Cu	0.88 $\pm$ 0.27	1.19 $\pm$ 0.33* *	1.12 $\pm$ 0.32* *
Zn	1.15 $\pm$ 0.37	1.02 $\pm$ 0.24*	0.93 $\pm$ 0.30* *
Fe	1.51 $\pm$ 0.66	1.31 $\pm$ 0.57	1.41 $\pm$ 0.71
Mn	0.04 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.11* *	0.14 $\pm$ 0.15* *
Ca	120.90 $\pm$ 23.80	109.20 $\pm$ 25.10*	113.40 $\pm$ 20.10*
Cu/ Zn	0.81 $\pm$ 0.28	1.25 $\pm$ 0.35* *	1.26 $\pm$ 0.37* *

\*  $P< 0.05$ , \* \*  $P< 0.01$  (均与对照组比较)

表 3 肺癌患者治疗前后血清微量元素水平(  $\bar{x} \pm s$   $\mu\text{g/ml}$ )

微量元素	治愈组		未愈组	
	治疗前( 40)	治疗后( 40)	治疗前( 20)	治疗后( 20)
Cu	1.20 $\pm$ 0.28	0.96 $\pm$ 0.25*	1.05 $\pm$ 0.27	1.23 $\pm$ 0.46
Zn	0.84 $\pm$ 0.25	1.12 $\pm$ 0.33*	0.92 $\pm$ 0.20	0.95 $\pm$ 0.32
Fe	1.38 $\pm$ 0.59	1.40 $\pm$ 0.50	1.36 $\pm$ 0.68	1.41 $\pm$ 0.75
Mn	0.09 $\pm$ 0.09	0.08 $\pm$ 0.10	0.01 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.11
Ca	109.50 $\pm$ 16.60	123.30 $\pm$ 17.80*	112.40 $\pm$ 29.60	112.40 $\pm$ 34.10
Cu/ Zn	1.28 $\pm$ 0.49	0.95 $\pm$ 0.38*	1.16 $\pm$ 0.30	1.56 $\pm$ 0.54*

\*  $P< 0.01$  (均与治疗前比较)

二、非条件 logistic 多因素分析: 300 例

肺癌患者和 100 名健康对照者血清中被测的

5 种元素含量及铜/ 锌比值为自变量, 逐个引入非条件回归模型, 最终进入方程的有钙和铜/ 锌比值。钙的偏回归系数( $\beta$ ) 为- 0. 005, 标准误( $s_{\bar{x}}$ ) 为 0. 002, 比数比(OR) 为 0. 9950, 95% CI 为 0. 9910~ 0. 9990; 铜/ 锌比值的  $\beta$  为 1. 9752,  $s_{\bar{x}}$  为 0. 4832, OR 为 7. 9914, 95% CI 为 3. 4310~ 18. 6134。以 Wald  $\chi^2$  检验, 均达到显著性的水平( $P < 0. 01$ ), 提示在多因素的分析中, 平衡了其他元素的影响之后被删除, 而铜/ 锌比值可能是肺癌发病的一个危险因素, 钙可能是个保护因素。

## 讨 论

近年来, 国内外研究认为: 恶性肿瘤患者均出现血清铜、铜/ 锌比值升高, 锌、钙下降的现象<sup>[1~3]</sup>。本文研究结果也表明, 肺癌患者血清铜、铜/ 锌比值较健康对照组高, 而锌、钙水平较健康对照组低, 分析其原因可能是因患肿瘤之后, 肿瘤细胞表面铜蓝蛋白分解上升导致血清铜升高, 本文进一步证实了这一点, 当肺癌患者通过治疗之后, 缓解的患者因肿瘤消失, 血清铜、铜/ 锌比值明显下降, 甚至恢复到正常范围。肺良性疾病组患者同时也出现铜和铜/ 锌比值升高的现象, 这可能是机体防御反应的表现<sup>[4]</sup>。近年来研究学者认为, 铜和锌两种元素在体内的吸收过程中有拮抗作用, 当铜的吸收水平增加时, 可抑制锌的吸收, 导致血清锌低下, 推理也导致铜/ 锌比值升高。肺癌、肺良性疾病患者血清中钙低下, 其一, 可能是因为患者一般状况较差, 影响人体必要的元素吸收所致; 其二, 据文献[5]报道, 饮食补钙可降低实验动物的结肠、肝脏、乳腺及食管的癌变率。Lipkin<sup>[6]</sup>认为, 饮食补钙可使结肠上皮的增生受到抑制。本研究进一步证实, 肺癌患者血清钙明显低下

可能是患肺癌的一个重要原因。微量元素锰, 目前报道认为机体锰含量不足或低下, 可能是恶性肿瘤发病因素之一<sup>[7]</sup>。本研究发现肺癌患者血清锰高于健康对照者, 其原因有待进一步研究。本文农民肺癌患者组铜、铜/ 锌比值较高, 可能与肺癌发现晚有关; 61 岁以上肺癌患者组血清铜、铜/ 锌比值较高是否与年龄有关, 有待进一步研究。本文多因素分析调整了 5 种元素和铜/ 锌的联系性, 进一步证实, 铜/ 锌比值和钙与肺癌关系更为密切, 对肺癌的预防及发病因素的调查有一定参考价值。本文测定肺癌患者血清中铜/ 锌比值的结果对肺癌的诊断、疗效观察有重要的意义, 值得推广应用。

## 参 考 文 献

- 1 郑曙民, 荆洁线, 韩存芝, 等. 宫颈癌、子宫肌瘤与微量元素间的关系研究. 营养学报, 1997, 19: 401.
- 2 Inutsuka S, Araki S. Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumor of digestive organs: Clinical evaluation of the Cu/ Zn ratio. Cancer, 1978, 42: 626.
- 3 Diez M, Cerdan FJ, Arroyo M, et al. Use of the copper/ zinc ratio in the diagnosis of lung cancer. Cancer, 1989, 63: 726.
- 4 化冰, 李庆棣, 王斌敏, 等. 血清铜及铜/ 锌比值在结节病与肺结核、肺癌鉴别诊断中应用价值的探讨. 中华结核和呼吸杂志, 1989, 3: 212.
- 5 Chung SY, chief editor. The role of micronutrient deficiency in carcinogenesis. In: Stephen Davis, ed. Critical reviews in oncology/ hematology. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, 1987. 267.
- 6 Lipkin M, Newmark H. Effect of added dietary calcium on colonic epithelial- cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. N Engl J Med, 1985, 313: 1381.
- 7 顾公望主编. 微量元素与恶性肿瘤. 上海科学技术文献出版社, 1993. 78.

(收稿: 1998- 05- 17 修回: 1998- 06- 20)