

血清 25-(OH)D 水平在胃癌患者中的临床意义*

包安裕 (武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

摘要:目的 研究血清 25-羟基维生素 D[25-(OH)D]水平在胃癌患者中的临床意义,并且探讨血清 25-(OH)D 与胃癌进展的关系。方法 采用免疫电化学发光法检测胃癌患者和健康对照者的血清 25-(OH)D 浓度,进行统计学分析,比较胃癌患者和健康对照者的血清 25-(OH)D 浓度有无统计学差异,比较不同临床分期、组织分化程度、肿瘤大小、远行转移等指标下对应的胃癌患者血清 25-(OH)D 水平的差异有无统计学意义。结果 胃癌组血清 25-(OH)D 水平(10.12 ± 5.78 ng/ml)显著低于对照组(18.12 ± 7.36 ng/ml)($t=8.51, P<0.001$)。胃癌 I 期的血清 25-(OH)D 水平显著高于胃癌 III 期($P=0.01$)和胃癌 IV 期($P=0.006$)的水平。胃癌高分化组患者的血清 25-(OH)D 水平显著高于中分化、低分化和未分化组的水平(均 $P<0.001$)。血清 25-(OH)D 水平与胃癌淋巴结转移、远行转移、肿瘤大小、肿瘤位置均无显著相关性(均 $P>0.05$)。结论 胃癌患者 25-(OH)D 比健康对照者低;胃癌的临床分期越晚,维生素 D 水平越低;组织学分化程度越低,维生素 D 水平越低。

关键词:胃癌;25-羟基维生素 D

中图分类号:R735.2;R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)02-133-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.040

Clinical Significance of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level of Gastric Cancer Patients

BAO An-yu (Department of Clinical Laboratory,
Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of serum 25-hydroxyvitamin D[25-(OH)D] level and the risk of gastric cancer, and investigate the correlation between 25-(OH)D level and the clinic-pathological characteristics of patients with gastric cancer. **Methods** The immune-chemiluminescence method was used to measure the serum 25-(OH)D level in order to compare the difference of gastric cancer patients and healthy controls. The general features of patients with gastric cancer (such as age, gender, nationality, sampling season, smoking and drinking status) and clinic-pathological data (such as clinical stage, histological differentiation, lymph node metastasis, tumor size, tumor metastasis, tumor site) were collected. Explored the relationship between various clinic-pathological features and 25-(OH)D level in gastric cancer patients. Analysis of variance and t -test were used to compare the differences of 25-(OH)D level at various indexes such as clinical stage, differentiation degree, tumor size and metastasis. **Results** 25-(OH)D level was 10.12 ± 5.78 ng/ml and 18.12 ± 7.36 ng/ml in gastric cancer group and control group, respectively. Serum 25-(OH)D level of the gastric cancer group was significantly lower than that in the control group ($t=8.51, P<0.001$). There was a significant difference of serum 25-(OH)D in different clinical stages of gastric cancer patients ($F=3.26, P=0.025$). Serum 25-(OH)D level of Gastric cancer stage I patients was significantly higher than that of stage III ($P=0.01$) and stage IV ($P=0.006$). With the improvement of the tumor differentiation, serum 25-(OH)D levels showed an increasing trend. Serum 25-(OH)D level of high differentiated group was significantly higher than that of low differentiation, moderate differentiated and undifferentiated group ($P<0.001$). No significant relationship were found between serum 25-(OH)D level and lymph node metastasis, tumor metastasis, tumor size, and tumor site ($P>0.05$). **Conclusion** Serum 25-(OH)D level represented the vitamin D status of the body. This study elucidated the vitamin D level in patients with gastric cancer was lower than that in healthy controls. Low vitamin D level may be the prediction of high risk of gastric cancer. The later clinical stage, the lower vitamin D level. The poorer the histological differentiation degree, the lower level of vitamin D.

Keywords: gastric cancer; 25-hydroxyvitamin D

维生素 D 与机体健康密切相关,近年来研究 者越来越重视维生素 D 在肿瘤学方面的应用价

* 基金项目:国家自然科学基金资助,项目编号 81502087。

作者简介:包安裕(1981-),男,博士,主治医师,研究方向为激素与肿瘤, E-mail: baoanyu2008@163.com。

值。流行病学调查的结果表明,维生素D水平与某些肿瘤的发病风险有显著相关性,例如,低维生素D水平可预示结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌的高发病风险^[1]。维生素D水平与肿瘤的预后也有相关性,更高的维生素D水平能显著改善结直肠癌患者的预后,降低结直肠癌患者的总体病死率^[2]。25-羟基维生素D[25(OH)D]是维生素D在体内的主要循环代谢物,血清25(OH)D浓度是评价机体维生素D水平的检测指标^[3]。维生素D水平与胃癌发病风险是否有相关性尚不清楚。本研究通过比较胃癌患者与健康对照者之间的血清25(OH)D浓度来探讨血清维生素D水平在胃癌患者中的临床意义,从而进一步理解维生素D在胃癌进展中的作用。

1 材料与方法

1.1 资料来源 本研究的病例组研究对象为2013年1月~2014年12月在武汉大学人民医院住院治疗的胃癌患者共101例,健康体检者99例。所有患者经胃镜和病理组织学明确诊断,诊断标准依据中华人民共和国卫生行业标准WS316-2010《胃癌诊断标准》。对照组研究对象的年龄、性别、采血季节与病例组相匹配。所有研究对象均签署知情同意书,采集空腹静脉血5 ml。

通过医疗病历查找本研究中胃癌患者的一般信息和临床资料,如性别、年龄、病理类型、组织学类型、临床分期、手术情况、治疗方案等信息。将收集的临床资料整理归档。对照组研究对象则通过问卷调查的形式了解基本资料,如年龄、性别。

1.2 设备与试剂 使用罗氏cobas e601电化学发光免疫分析仪,维生素D检测试剂为罗氏25(OH)D检测试剂盒。

1.3 研究方法 实验组患者在入院后1周内按照世界卫生组织(WHO)标准采血规程采集静脉血液,置于-30℃冰箱中低温保存备用。低温冻存的标本每3个月集中检测一次。将本研究采集的研究对象血清标本从低温冰箱取出,经室温复融20 min后,使用罗氏cobas e601全自动电化学发光免疫分析仪检测25(OH)D的浓度。

收集胃癌相关临床指标和与维生素D水平相关的影响因素,包括:个人一般情况(年龄、性别)、采血季节、吸烟和饮酒情况;胃癌临床指标如临床分期、组织学分化程度、淋巴结转移、远行器官转移、肿瘤大小、肿瘤部位、手术与否。资料收集后仔细进行核对、复查并统一编号,以确保资料完整、准确,用于后续统计学分析。

1.4 统计学分析 计数资料使用 $n(\%)$ 表示,计量资料使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或四分位数间距

(Q1, Q3)表示。采用单因素方差分析或 t 检验分析血清25(OH)D浓度在病例组的不同指标如临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、远行转移等方面的统计学差异。以 $\alpha=0.05$ 为统计学检验显著性水平。所有统计分析使用SPSS19.0统计软件分析完成。

2 结果

2.1 胃癌组与对照组血清25(OH)D水平的比较

采用电化学发光法检测病例组和对照组研究对象的血清25(OH)D浓度,病例组血清25(OH)D水平为 10.12 ± 5.78 ng/ml,对照组血清25(OH)D水平为 18.12 ± 7.36 ng/ml,病例组血清25(OH)D水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=8.51, P<0.001$)。

2.2 不同临床分期的胃癌患者血清25(OH)D水平比较 见表1。胃癌I期患者的血清25(OH)D水平显著高于胃癌III期和胃癌IV期患者的血清25(OH)D水平,差异有统计学意义($P=0.01, 0.06$)。随着胃癌临床分期的进展,血清25(OH)D水平逐渐降低。

表1 不同临床分期的胃癌患者血清25(OH)D水平($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

胃癌临床分期	<i>n</i>	25(OH)D(ng/ml)
I期	7	15.26 ± 5.52
II期	37	11.00 ± 6.34
III期	37	9.20 ± 5.26
IV期	20	8.38 ± 4.67

2.3 不同组织分化程度的胃癌患者血清25(OH)D水平比较 见表2。采用Kruskal-Wallis检验分析不同组织分化程度的胃癌患者的血清25(OH)D水平,差异有统计学意义($\chi^2=27.56, P<0.001$)。不同组织分化程度的胃癌患者血清25(OH)D中位数及四分位间距表示见图1~3所示。可以看出,随分化程度的增高,血清25(OH)D水平呈增高趋势。胃癌高分化组患者的血清25(OH)D水平显著高于中分化、低分化和未分化组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。

表2 不同组织分化程度的胃癌患者血清25(OH)D水平(中位数, Q1, Q3)

胃癌组织分化程度	<i>n</i>	25(OH)D(ng/ml)
未分化	4	6.05(5.6, 6.5)
低分化	54	6.7(5.1, 9.6)
中分化	35	11.0(6.75, 15.85)
高分化	8	19.3(16.9, 24.45)

2.4 其他临床特征下的血清 25(OH)D 水平比较

采用 Mann-Whitney 检验分析血清 25(OH)D 水平在胃癌淋巴结转移、远行转移、肿瘤大小方面的差异,结果显示差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论 维生素 D 是与人类健康密切相关的脂溶性维生素,长期以来人们对维生素的认识主要源于它在维持钙磷代谢稳态、调节骨代谢方面的功能^[4]。欧美国家的大规模流行病学调查研究了循环 25(OH)D 水平与上消化道肿瘤发生风险之间的关系;Ren 等^[5]在亚洲人群中的研究表明,低维生素 D 水平与胃癌患者的低生存率显著相关,维生素 D 水平可被认为是胃癌的独立预测因子。类似地,在乳腺癌、结直肠癌和早期非小细胞胃癌中也发现,高维生素 D 水平与患者的较好预后呈显著相关性^[6]。根据 GLOBOCAN 的权威统计资料,胃癌是继肺癌、乳腺癌、结直肠癌之后的第四大恶性肿瘤,70%的胃癌病例在发展中国家,而 50%的胃癌病例在东亚地区,主要是中国^[7]。

基础研究表明,维生素 D 可增强胃癌化疗药物对肿瘤的杀伤效果,具有一定的协同抗胃癌功效^[8]。本研究通过比较胃癌患者和健康对照者之间血清 25(OH)D 浓度的差异,发现胃癌患者的血清 25(OH)D 浓度显著低于健康对照者的水平。这说明胃癌患者的维生素 D 水平比健康对照者低。由于机体维生素 D 水平受饮食、光照的影响较大,本研究中选择采血的时间是入院一周内,未进行临床治疗时实施的,因此,检测的血清 25(OH)D 浓度反映了研究对象的基础维生素 D 状态。

通过本研究的结论,我们试图反过来推断,低维生素 D 水平可能预测胃癌有高发生风险。如果在更大规模的调查研究中也能发现类似的结论,那么将对胃癌的临床防治起积极作用。目前已经有临床研究通过额外补充维生素来观察预防乳腺癌的效果^[9]。高剂量的维生素 D 可在一定程度上发挥预防肿瘤发生的作用,但是高剂量的维生素 D 也能导致机体血钙过高而中毒,因此,维生素 D 的临床应用受到一些限制:比如缺少合适的剂型,对人体的安全有效剂量尚不清楚。但是,补充维生素 D 仍然是促进机体健康、预防肿瘤的一种积极措施,至于如何补充、补充多少是今后的研究重点。

本研究发现,胃癌患者的血清 25(OH)D 水平与胃癌的临床分期和组织分化程度有相关性。结果显示,临床分期越差的胃癌患者,其血清 25(OH)D 水平越低。Ⅲ期和Ⅳ期患者的 25(OH)D 浓度均在 10 ng/ml 以下,Ⅳ期患者均有远行器官

的癌转移,维生素 D 水平与胃癌临床分期存在负相关的关系,可能与维生素 D 参与了胃癌的进展有关。对于胃癌的组织分化程度有类似的结果,胃癌肿瘤组织呈未分化和低分化的病人血清 25(OH)D 水平比中分化和高分化病人血清的 25(OH)D 水平低,表明分化程度越差,胃癌患者的维生素 D 水平越低。

肿瘤大小是影响肿瘤预后的因素之一,研究表明胃癌肿瘤体积越大,患者的 5 年生存率越低。本研究未发现不同肿瘤大小的胃癌患者血清 25(OH)D 水平的差异。此外,本研究也未发现血清 25(OH)D 与胃癌淋巴结转移和远行转移有显著相关性,可能由于本研究的例数偏少。其他临床指标如肿瘤位置、采血季节、吸烟、饮酒等对血清 25(OH)D 均无显著性影响,在一定程度上也表明,病例组研究对象的来源特征较为一致,患者的基础状态未对维生素 D 水平产生显著影响。我们发现,在结直肠癌、早期非小细胞肺癌的研究中也有类似的结论,即未发现采血季节、肿瘤原发位置与血清 25(OH)D 水平有显著相关性。

血清 25(OH)D 水平代表了机体的维生素 D 状态,本研究阐明了胃癌患者的维生素 D 水平比健康对照者低,而且其维生素 D 的水平为营养学定义的“维生素 D 缺乏”。目前尚无维生素 D 补充与胃癌患者预后的相关研究,今后可通过恰当的干预试验探讨维生素 D 补充对胃癌患者生存率的影响,这将有助于我们进一步全面深刻地理解维生素 D 对胃癌患者预后的影响,从而指导临床医生制定合适的临床干预措施,提高胃癌患者的综合治疗效果。

参考文献:

- [1] Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression[J]. Nature Reviews Cancer, 2014, 14(5): 342-357.
- [2] Pazdiora P, Svobodova S, Fuchsova R, et al. Vitamin D in colorectal, breast, prostate and lung cancer: a pilot study[J]. Anticancer Research, 2011, 31(10): 3619-3621.
- [3] Yin L, Ordonez-Mena JM, Chen T, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Preventive Medicine, 2013, 57(6): 753-764.
- [4] 王旭, 张会英, 吴俊, 等. 血清 25-羟基维生素 D 与甲状旁腺激素及骨标志物关系的相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 36-39.

关。本研究发现, NSCLC 患者血清 CPR 水平明显高于健康对照组, 提示其可作为 NSCLC 诊断的血清标志物。但是, 本研究没有观察到 CPR 水平在放疗前后的变化, 可能是由于放疗引起肺组织炎症, 掩盖了肿瘤增殖下降导致的 CRP 降低。CRP 可能不是一种理想的 NSCLC 放疗预后判断指标。

恶性肿瘤相关因子(TSGF)是一类分子量较小的可溶性多肽, 与多种恶性肿瘤的生长相关。近年来, 学者们对 TSGF 在肿瘤发生和发展中的作用进行了大量研究。报道表明, 在肺癌、乳腺癌、大肠癌及卵巢癌等恶性肿瘤中, 血清 TSGF 水平明显高于健康志愿者和良性肿瘤患者, 治疗后恶性肿瘤患者血清 TSGF 含量较治疗前多数明显降低^[10]。本研究发现, NSCLC 患者血清 TSGF 水平明显高于健康对照组。放疗后, NSCLC 患者血清 TSGF 水平明显下降, 并且与放疗效果相关, 提示 TSGF 可以作为 NSCLC 诊断和预后判断的血清标志物。

综上所述, 本研究发现 NSCLC 患者血清 CRP 及 TSGF 水平明显高于健康人群, 可以辅助 NSCLC 的诊断。而且, 血清 TSGF 水平在放疗后明显下降, 并且与放疗效果密切相关, 提示其可作为放疗预后判断的指标。

参考文献:

- [1] Chen Y, Peng W, Lu Y, et al. MiR-200a enhances the migrations of A549 and SK-MES-1 cells by regulating the expression of TSPAN1 [J]. *Journal of Biosciences*, 2013, 38(3): 523-532.
- [2] Liu GL, Liu X, Lu XB, et al. miR-148b functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting carcinoembryonic antigen (CEA) [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 7(8): 1990-1999.
- [3] Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data [J]. *Lancet Oncology*, 2007, 8(9): 784-796.
- [4] Lu X, Yang X, Zhang Z, et al. Meta-analysis of serum tumor markers in lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2010, 13(12): 1136-1140.
- [5] 袁云. 吉非替尼在晚期非小细胞肺癌靶向治疗中的疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(2): 190-192.
Yuan Y. Gefitinib in the treatment of patients with advanced Non-small cell lung cancer [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2012, 27(2): 190-192.
- [6] Bunn PA. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment [J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2012, 136(12): 1478-1481.
- [7] 高少勇, 林其昌, 陈公平, 等. 联合检测肿瘤指标在非小细胞肺癌临床诊断中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23): 3927-3929.
- [8] 束家和, 周荣耀, 吴丽英, 等. 养正消积胶囊联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 35 例临床观察 [J]. *世界中医药*, 2013, 8(4): 465-468.
Shu JH, Zhou RY, Wu LY, et al. Clinical observation on Yangzheng xiaoji Gapsule combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer 35 cases [J]. *World Chinese Medicine*, 2013, 8(4): 465-468.
- [9] Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2003, 83(4): 248-252.
- [10] 柳仲秋, 范志刚, 贺启华, 等. 食管癌患者放疗前后血清 TSGF 检测的临床价值 [J]. *航空航天医学杂志*, 2011, 22(5): 537-538, 541.
Liu ZQ, Fan ZG, He QH, et al. Clinical value of the serum levels of TSGF in patients with esophageal carcinoma around radiotherapy [J]. *Aerospace Medicine*, 2011, 22(5): 537-538, 541.

收稿日期: 2015-07-06

修回日期: 2016-01-26

(上接 135 页)

- Wang X, Zhang HY, Wu J, et al. Relationship among serum 25 hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and bone markers [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2015, 30(5): 36-39.
- [5] Ren C, Qiu MZ, Wang DS, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2012(10): 16.
- [6] Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 302-308.
- [7] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA-A Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [8] Bao A, Li Y, Tong Y, et al. Tumor-suppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in gastric cancer cells [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2013, 60 (124): 943-948.
- [9] Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, et al. Correlates of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer stage in the Women's Healthy Eating and Living Study [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(2): 188-194.

收稿日期: 2015-10-16

修回日期: 2015-12-29