结直肠癌患者外周血 25 羟基维生素 D_3 水平及影响因素分析

李娟娟[1],刘同强[2*],闵海燕[1],钱科卿[1],范光磊[3]

([1]南京医科大学附属常州二院肿瘤内科,[2]肾内科,[3]检验科,江苏　常州　213003)

[摘　要]　**目的:**探讨结直肠癌患者血清 25 羟基维生素 D_3[25(OH)D_3]水平及其影响因素。**方法:**测定结直肠癌患者 233 例次血清 25(OH)D_3 水平及相关生化指标等;采用 t 检验或 F 检验分析临床相关资料和 25(OH)D_3 水平的关系,直线相关分析生化指标等与 25(OH)D_3 水平的关系,多元线性回归分析影响 25(OH)D_3 水平的相关因素。**结果:**患者血 25(OH)D_3 水平为(23.3 ± 4.3)ng/ml,维生素 D 不足及缺乏的发生率为 91.4%(213/233),25(OH)D_3 水平与患者的年龄、性别、体质指数(BMI)和化疗有关,与患者的肿瘤大小、转移情况、肿瘤分期等无关;直线相关分析显示甲状旁腺激素(PTH)与 25(OH)D_3 水平负相关(r = −0.189,P = 0.03),多元线性回归分析显示年龄和化疗是 25(OH)D_3 的独立影响因素。**结论:**结直肠癌患者维生素 D 不足及缺乏的发生率高,年龄、性别、BMI、化疗与结直肠癌患者维生素 D 不足或缺乏密切相关,年龄和化疗是 25(OH)D_3 的独立影响因素。

[关键词]　结直肠癌;羟基胆骨化醇类;化疗

[中图分类号]　R735.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1007-4368(2014)10-1360-03

doi:10.7655/NYDXBNS20141016

结直肠癌的发病率在男性恶性肿瘤中为第 3 位, 在女性为第 2 位。结直肠癌的发病与年龄、家族史、生活方式等有关。维生素 D 不仅参与骨骼的生长、发育和代谢,还可降低结直肠癌的发病率和病死率。研究发现维生素 D 可通过与其受体结合或胰岛素样生长因子途径等阻止结直肠癌细胞的增殖、分化和侵袭,诱导凋亡[1-4]。本研究旨在对结肠癌患者血清 25 羟基维生素 D_3[25(OH)D_3]水平及其影响因素进行初步探讨。

1　对象和方法

1.1　对象

选取 2011 年 10 月 1 日~2012 年 1 月 31 日和 2012 年 10 月 1 日~2013 年 1 月 31 日在本院门诊随诊及住院治疗的结直肠癌患者,入选标准:平均每日早晚日光照射时间为 30 min 左右。排除标准:入选前 1 个月内应用影响钙磷和维生素 D 水平的药物,如维生素 D、雌激素或其类似物、降钙素等;甲状旁腺机能亢进或接受过甲状旁腺切除术;影响维生素 D 吸收的一些疾病,如腹泻、慢性胰腺炎、胆道梗阻、结肠炎、小肠部分切除等;严重的肝、肾疾病,严重周围或中枢神经病变,严重的合并症(如心衰、肺炎等);禁食或肠外营养患者。符合入选条件患者共 145 例[共检测 25(OH)D_3 233 例次],其中男 88 例,女 57 例,年龄 36~88 岁,平均年龄(63.9 ± 13.3)岁,手术患者 21 例(术前、术后各检测 1 次),化疗患者 67 例(化疗前、后各检测 1 次),未行手术和化疗或手术和化疗后 3 个月以上患者 57 例。选取与结直肠癌患者采血时间段和年龄段相同的健康体检者 20 例作为对照,其中男 12 例,女 8 例,年龄 38~86 岁,平均年龄(64.1 ± 17.7)岁。本研究遵循的程序符合负责人体试验的医院伦理委员会制订的伦理学标准,并得到该委员会的审核批准。

1.2　方法

收集患者一般资料:如年龄、性别、身高、体重、肿瘤大小、转移情况及分期等。体质指数(BMI)计算公式:体重/身高^2,单位:kg/m^2。所有患者均空腹采血, 其中手术和化疗患者于手术或化疗前 1 d 及手术或化疗后 1 周分别采血,检测血常规、血脂、肝肾功能、血糖、血钙、血磷、甲状旁腺激素(PTH)和 25(OH)D_3 等。25(OH)D_3 检测采用电化学发光法,试剂盒为美国罗氏公司。

诊断标准根据参考文献[5],维生素 D 缺乏的诊断标准是 25(OH)D_3<20 ng/ml,维生素 D 不足的标准是:20 ng/ml≤25(OH)D_3<30 ng/ml。维生素 D 正常的标准是:25(OH)D_3≥30 ng/ml。

1.3　统计学方法

[基金项目]　国家自然科学基金资助(81272323)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:qiang.LT@Tom.com

应用 SPSS15.0 软件包进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数的比较采用 t 检验,多组均数比较应用 F 检验,相关分析采用直线相关分析,25(OH)D_3 水平的独立影响因素采用多元线性回归分析(逐步向后法)。$P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 健康体检者及结直肠癌患者 25(OH)D_3 水平

健康体检者血清 25(OH)D_3 水平为(33.2 ± 4.4) ng/ml, 无维生素 D 缺乏病例, 维生素 D 不足 2 例(10.0%),维生索 D 正常 18 例(90%);结直肠癌患者共行 233 例次检测,血清 25(OH)D_3 水平为(23.3 ± 4.3)ng/ml,维生素 D 缺乏 74 例次(31.8%),维生素 D 不足 139 例次(59.7%),维生索 D 正常 20 例次(8.6%),与健康体检者相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 手术和化疗对 25(OH)D_3 水平的影响

21 例手术患者术前血清 25(OH)D_3 水平为(24.3 ± 6.5)ng/ml,术后为(24.0 ± 5.9)ng/ml,手术前后相比差异无统计学意义($t = 1.575$,$P = 0.181$)。67 例行化疗患者化疗前血清 25 (OH)D_3 水平为(24.7 ± 6.2)ng/ml,化疗后为(22.7 ± 5.8)ng/ml,化疗前后相比差异有统计学意义($t = 3.957$,$P < 0.001$)。

2.3 患者临床相关资料与 25(OH)D_3 水平的关系

结果显示 25(OH)D_3 水平与年龄、性别、BMI 有关,与肿瘤大小、分期、病理、转移情况等无关(表 1)。

2.4 患者其他检测指标与 25(OH)D_3 水平的关系

直线相关分析显示 PTH 与 25(OH)D_3 水平负相关($r = -0.189$,$P = 0.03$),而外周血白细胞、血红蛋白、血脂、肝肾功能、血糖、血钙、血磷等指标均与 25(OH)D_3 水平无关(P 均 > 0.05)。

以年龄、性别、BMI、化疗和 PTH 为自变量,25(OH)D_3 为因变量进行多元线性回归分析。结果显示年龄($\beta = -0.109$,$t = -5.39$,95% CI = −0.148 ~ −0.069,$P < 0.001$)和化疗($\beta = -3.576$,$t = -6.16$,95% CI = −4.720~−2.433,$P < 0.001$)是 25(OH)D_3 的独立影响因素。

表 1　结直肠癌患者 25(OH)D_3 水平与临床相关资料的关系

临床资料	例次数	25(OH)D_3 水平(ng/ml)	t 值或 F 值	P 值
年龄(岁)				
<60	133	24.5 ± 4.2	5.487	<0.001
≥60	100	21.6 ± 3.7		
性别				
男	142	24.3 ± 4.1	4.372	<0.001
女	91	21.7 ± 4.9		
BMI				
<18.5	28	23.7 ± 3.8	4.051	0.032
18.5~24.0	183	23.6 ± 4.2		
>24.0	22	20.0 ± 5.3		
肿瘤大小(cm)				
<2	80	23.5 ± 3.9	0.497	0.620
≥2	153	23.2 ± 4.6		
肿瘤分期(TNM)				
Ⅰ	21	23.9 ± 5.3	1.781	0.194
Ⅱ	44	23.6 ± 4.5		
Ⅲ	112	23.2 ± 3.6		
Ⅳ	56	22.9 ± 4.1		
病理类型				
腺癌	151	23.5 ± 4.4	0.924	0.357
黏液癌	82	22.9 ± 5.3		
肝转移情况				
有	89	23.2 ± 4.6	−1.667	0.869
无	144	23.3 ± 4.4		
骨转移情况				
有	31	23.0 ± 5.0	−1.117	0.907
无	202	23.3 ± 4.5		
淋巴结转移情况				
有	168	23.2 ± 3.8	1.502	0.134
无	65	23.5 ± 4.8		

3 讨　论

人体维生素 D 主要来自阳光(紫外线 B 波段)照射皮肤后合成(占 80%~90%)和饮食(鱼、蛋、奶等,占 10%~20%)摄入,维生素 D 在肝脏转化为 25 (OH)D_3,后者在 1α 羟化酶的作用下转化为 1,25(OH)D_3[6-7]。25(OH)D_3 没有生物活性,半衰期长、稳定、检测可重复性强, 是衡量维生素 D 储备状态的最佳指标。1,25(OH)D_3 是维生素 D 的活性形式,维生素 D 与骨骼相关,缺乏会导致骨骼代谢异常,引起佝偻病或骨软化症[8]。维生素 D 缺乏可导致甲状旁腺激素分泌增多,骨钙解离入血,影响骨骼健康,补充维生素 D 可提高骨密度[9]。参与了许多疾病包括银屑病、癌、多发性硬化、糖尿病、代谢综合征、左心室肥大、高血压和炎症性肠病等发病[10-12]。另外,维生素 D 还具有抗癌活性,这些活性受血液循环中 25 (OH)D_3 的浓度和 1,25(OH)D_3 活性的影响[13-14],与患者的生存期有关[15]。维生素 D 通过分子通路实现各种功能, 该通路复杂,影响很多因子,包括 P21、P27、CDKs、P53、BRCA-1、BRCA-2、β-catenin 和 c-myc 等, 从而参与细胞粘附、凋亡、分化及影响细胞周期等[16-17]。研究表明维生素 D

摄入量不足会增加患大直肠癌的风险,维生素D会影响一些生长因子,调节控制细胞分裂、细胞因子合成、信号、细胞周期和细胞凋亡通路[17]。

维生素D缺乏和不足是结直肠癌发病的危险因素,所以推测结直肠癌患者维生素D水平低,加之年龄较大、户外活动减少、化疗后胃肠道反应等致维生素D减少,维生素D缺乏的发病率更高。本研究同时检测采血时间段和年龄段相同健康体检者20例,以排除季节和年龄的影响,发现维生素D不足仅2例(10.0%),无维生素D缺乏病例,而本组患者维生素D缺乏的发病率很高,特别是高龄、女性和化疗治疗后的患者,31.8%的患者维生素D缺乏,59.7%的患者维生素D不足,仅8.6%的患者25(OH)D_3水平正常。有研究显示较高水平维生素D才对结直肠癌患者有潜在的保护作用[3-4],所以应关注结直肠癌患者维生素D缺乏的普遍性和严重性,应及时防治。本研究显示25(OH)D_3水平与肿瘤大小、转移情况、肿瘤分期等无关,可能与本组患者整体维生素D水平较低,起不到保护作用有关[3-4]。而本研究发现25(OH)D_3与PTH负相关,与钙磷代谢无关,推测机体通过分泌PTH调节钙磷代谢,以实现自我调节,并且本组患者骨转移及晚期肿瘤较多,多种因素均可影响钙磷水平。多元线性回归分析发现年龄和化疗是25(OH)D_3的独立影响因素,提示应关注老龄结直肠癌患者25(OH)D_3的水平,尤其是行化疗的老年患者,应尽早防治25(OH)D_3的缺乏和不足。

综上所述,结直肠癌患者维生素D不足及缺乏的发生率高,年龄和化疗是血25(OH)D_3的独立影响因素。所以结直肠癌患者,尤其是高龄及化疗期间的患者更应加强维生素D的补充。但是该类患者维生素D治疗的疗效及25(OH)D_3水平与远期预后的关系如何均需进一步研究。

[参考文献]

[1] Cristobo I,Larriba MJ,de los Ríos V,et al. Proteomic analysis of 1α,25-dihydroxyvitamin D_3 action on human colorectal cancer cells reveals a link to splicing regulation[J]. J Proteomics,2011,75(2):384-397

[2] Peng X,Tiwari N,Roy S,et al. Regulation of CYP24 splicing by 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in human colon cancer cells[J]. J Endocrinol,2012,212(2):207-215

[3] Ng K,Meyerhardt JA,Wu K,et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer[J]. J Clin Oncol,2008,26(18):2984-2991

[4] Ng K,Wolpin BM,Meyerhardt JA,et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer [J]. Br J Cancer,2009,101(6):916-923

[5] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med,2007,357(3):266-281

[6] Holick MF,Chen TC,Lu Z,et al. Vitamin D and skin physiology:a D-lightful story [J].J Bone Miner Res,2007,22(Suppl 2):28-33

[7] Holick MF.Vitamin D,sunlight and cancer connection[J]. Anticancer Agents Med Chem,2013,13(1):70-82

[8] Watkins CM,Lively MW. A review of vitamin d and its effects on athletes[J]. Phys Sportsmed,2012,40(3):26-31

[9] Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. Drugs Aging,2007,24(12):1017-1029

[10] Pierrot-Deseilligny C,Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. Ther Adv Neurol Disord,2013,6(2):81-116

[11] 丁 怡,丁国宪,钱 珂,等.初发2型糖尿病患者血清25-羟维生素D水平及相关性研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2011,31(10):1451-1454

[12] Hassan V,Hassan S,Seyed-Javad P,et al. Association between serum 25(OH) Vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases(IBDs) activity [J]. Med J Malaysia,2013,68(1):34-38

[13] Kasiappan R,Shen Z,Tse AK,et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 suppresses telomerase expression and human cancer growth through microRNA-498 [J]. J Biol Chem,2012,287(49):41297-41309

[14] Nguyen H,Ivanova VS,Kavandi L,et al. Progesterone and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 inhibit endometrial cancer cell growth by upregulating semaphorin 3B and semaphorin 3F[J]. Mol Cancer Res,2011,9(11):1479-1492

[15] Walentowicz-Sadlecka M,Grabiec M,Sadlecki P,et al. 25(OH)D_3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival[J]. Clin Biochem,2012,45(18):1568-1572

[16] Uhmann A,Niemann H,Lammering B,et al. Antitumoral effects of calcitriol in basal cell carcinomas involve inhibition of hedgehog signaling and induction of vitamin D receptor signaling and differentiation [J]. Mol Cancer Ther,2011,10(11):2179-2188

[17] Ordóñez-Morán P,Alvarez-Díaz S,Valle N,et al. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on colon cancer cells depend on RhoA-ROCK-p38MAPK-MSK signaling[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2010,121(1-2):355-361

[收稿日期] 2014-03-03