

· 临床研究 ·

血清 1,25-二羟维生素 D₃ 水平在老年胃癌患者中的临床意义

李 强^{1*}, 苏艳玲², 任为国³

(惠州市第三人民医院: ¹肿瘤科, ²五官科, 惠州 516002; ³中南大学附属湘雅第三医院消化内科, 长沙 410013)

【摘要】目的 检测老年胃癌患者血清中 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃] 浓度, 探讨其浓度水平与胃癌临床病例特征及预后的关系。**方法** 选取惠州市第三人民医院 2009 年 9 月至 2012 年 9 月 65 例老年胃癌患者, 利用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 血清 1,25-(OH)₂D₃ 的浓度, 并分析其浓度水平与临床病理特征和预后的相关性。**结果** 在 65 例样本中测得, 经病理诊断后未接受任何治疗之前的血清 1,25-(OH)₂D₃ 起始浓度为 (18.26 ± 4.13) μg/L, 经治疗评估, 出现进展时的浓度为 (9.26 ± 3.21) μg/L, 差异具有统计学意义 ($P = 0.028$)。二者与肿瘤的临床分期及分化程度显著相关 ($P < 0.05$), 而与肿瘤的部位、浸润程度、淋巴结转移及远处转移等不相关 ($P > 0.05$)。较高浓度的 1,25-(OH)₂D₃ (> 20 μg/L) 明显改善老年胃癌患者的生存 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平可能成为判别胃癌恶性程度的指标, 与老年胃癌患者的预后密切相关。

【关键词】 胃肿瘤; 二羟胆钙化醇类; 1,25-二羟维生素 D₃; 酶联免疫吸附测定; 预后

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00086

Clinical significance of serum 1,25-(OH)₂D₃ level in elderly patients with gastric cancer

LI Qiang^{1*}, SU Yan-Ling², REN Wei-Guo³

(¹Department of Oncology, ²Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, the Third People's Hospital of Huizhou City, Huizhou 516002, China; ³Department of Gastroenterology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

【Abstract】 Objective To detect the serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25-(OH)₂D₃] in the elderly patients with gastric cancer, and further explore the correlations of the level with the clinical features and prognosis of the disease. **Methods** A total of 65 elderly patients (ranging 62 to 83 years old) with newly diagnosed gastric cancer pathologically in our hospital from September 2009 to September 2012 were enrolled in this study. Their morning fasting blood samples before and after treatment were collected for the determination of serum level of 1,25-(OH)₂D₃ by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlations of the levels with clinical pathological features and prognosis were analyzed. **Results** The original level of 1,25-(OH)₂D₃ was (18.26 ± 4.13) μg/L in these 65 patients after pathological diagnosis before any treatment, and the advanced level became (9.26 ± 3.21) μg/L after treatment, with statistical difference ($P = 0.028$). The original and advanced levels were significantly correlated with clinical stages and cell differentiation ($P < 0.05$), but not with tumor locations, depth of infiltration, lymph node metastases and distant metastases ($P > 0.05$). The patients with high levels of 1,25-(OH)₂D₃ (> 20 μg/L) had a higher overall survival rate compared with those with lower levels (≤ 20 μg/L; $P < 0.05$). **Conclusion** Serum level of 1,25-(OH)₂D₃ might be used as a prognostic index for gastric cancer of the elderly patients.

【Key words】 stomach neoplasms; dihydroxycholecalciferols; 1,25-dihydroxyvitamin D₃; enzyme-linked immunosorbent assay; prognosis

Corresponding author: LI Qiang, E-mail: cnatural9495@sina.com

老年胃癌患者作为一个值得关注的群体^[1], 与之相关的临床研究仍存在许多争议^[2]。目前, 维生素 D (vitamin D, VD) 的抗肿瘤作用正日益受到重视^[3]。1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-dihydroxyvitamin D₃,

1,25-(OH)₂D₃] 作为 VD 的一种活性形式, 在免疫功能调节和肿瘤增殖分化调控等方面发挥重要作用^[4]。迄今有关 1,25-(OH)₂D₃ 水平与临床特征的相关性在国内鲜有报道。本研究拟对 65 例老年胃癌患者的血

清样本检测1,25-(OH)₂D₃浓度,初步探讨1,25-(OH)₂D₃水平与临床病理特征及预后的相关性,为进一步研究1,25-(OH)₂D₃在胃癌发生发展中的作用提供线索。

1 对象与方法

1.1 临床资料及标本

收集广东省惠州市第三人民医院检验科2009年9月至2012年9月间老年胃癌患者65例,分别采集疾病初发及进展期的清晨空腹肘静脉血液标本及相关临床资料,其中男性44例,女性21例,年龄62~83岁。

1.2 入组标准

65例患者均为病理组织学诊断为胃癌的初发患者,不包括既往有肿瘤病史、有维生素D相关疾病或接受过维生素D相关治疗等情况,初次采血时均未接受过任何放疗或化疗,经治疗评效出现进展后再次采集血样检测。所有患者均已签署知情同意书。

1.3 主要试剂和仪器

人1,25-(OH)₂D₃酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒购自上海华壹生物科技有限公司。-86℃超低温冰箱购自北京天地精仪科技有限公司, A18-5台式高速冷冻型离心机购自无锡瑞江分析仪器有限公司, Multiscan MS酶标检测仪购自芬兰Labsystems公司。

1.4 方法

全部血样经采集后在3000r/min的条件下离心10min,分离出血清样本在-80℃条件下分装冻存,以备后期统一检测。用ELISA方法测定,按照试剂盒的说明进行:将已知抗体吸附于固相载体,加入标准品或待测标本与之结合,温育后洗涤,加入酶标抗体及底物溶液进行测定,再加入中止液,用酶标仪读取每孔的吸光度差值,样品中1,25-(OH)₂D₃浓度与吸光度值成正比关系。并按文献[5]将其浓度水平划分如下:≤20μg/L为缺乏,20~30μg/L为不足,≥30μg/L为充足。

1.5 统计学处理

应用SPSS16.0对数据进行统计处理。计量资料比较用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法分析患者的生存期,用log-rank法检验1,25-(OH)₂D₃浓度水平与生存期之间的相关性。以

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清1,25-(OH)₂D₃水平与临床病理特征的关系

65例老年胃癌患者中,男性44例(67.7%),血清1,25-(OH)₂D₃的初始水平(16.31 ± 2.26) μg/L;女性21例(32.3%),初始水平(20.72 ± 7.28) μg/L。实验表明,血清1,25-(OH)₂D₃的起始浓度明显高于其进展浓度[(18.26 ± 4.13) vs (9.26 ± 3.21) μg/L, $P = 0.028$]。随着癌组织分化程度的增高,血清1,25-(OH)₂D₃水平有明显上升趋势,且组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同样,中晚期(Ⅲ/Ⅳ期)患者的1,25-(OH)₂D₃水平更低($P < 0.05$),表明血清1,25-(OH)₂D₃浓度与临床分期之间有显著相关性;而与肿瘤的部位、浸润程度、淋巴结转移及远处转移等差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 血清1,25-(OH)₂D₃水平和胃癌预后的相关性

65例老年胃癌患者血清1,25-(OH)₂D₃的初始浓度水平,缺乏组(≤20μg/L)39例(60%),平均水平(15.32 ± 3.85) μg/L;不足组(20~30μg/L)19例(29.2%),平均水平(26.76 ± 4.81) μg/L;充足组(≥30μg/L)7例(10.8%),平均水平(35.78 ± 2.57) μg/L。较高浓度组(>20μg/L)与较低浓度组(≤20μg/L)的无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为19个月[95%可信区间(confidence interval, CI): 14.1~23.8个月]和10个月(95%CI: 7.8~12.1个月),差异有统计学意义($P < 0.001$)。较高浓度组(>20μg/L)与较低浓度组(≤20μg/L)的总生存期(overall survival, OS)分别为24个月(95%CI: 17.8~29.4个月)和14个月(95%CI: 10.5~17.2个月),差异具有统计学意义($P = 0.024$;图1,图2)。

3 讨论

1,25-(OH)₂D₃是一类人体所必需的维生素,既能维持体内钙环境的相对稳定,还参与调节人体免疫功能,影响肿瘤细胞的生物学特性^[4,6,7]。维生素D本身不具有活性,在肝脏内经25-羟化酶作用生成25-羟基维生素D₃,然后在肾脏内经1-羟化酶作用生成1,25-(OH)₂D₃后才具有生物活性,其水平受钙磷代谢的作用调节^[8,9]。1,25-(OH)₂D₃的作用是通过结合并激活细胞内特异性维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)而实现的^[10]。研究证实,

表1 血清1,25-(OH)₂D₃水平与临床病理特征的关系
Table 1 Correlation between patient's clinicopathologic characteristics and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels

Item	Patient[n(%)]	Initial level(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	Progression level(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	P-value(Initial/Progression)
Tumor position				
Cardia/gastric fundus	20 (29.2)	18.49 ± 7.96	9.53 ± 1.73	0.216/0.278
Gastric body	14 (23.1)	21.22 ± 1.83	9.96 ± 0.82	
Gastric antrum/pylorus	31 (47.7)	16.92 ± 6.92	7.34 ± 2.25	
Clinical stage				
I / II	11 (16.9)	24.12 ± 3.03	12.27 ± 3.39	0.008/0.011
III /IV	54 (83.1)	15.02 ± 4.47	6.24 ± 1.93	
Differentiation				
Poor	32 (49.2)	13.14 ± 3.38	5.47 ± 0.89	0.031/0.024
Moderate	24 (36.9)	17.08 ± 2.71	8.62 ± 0.51	
Well	9 (13.9)	23.51 ± 0.79	13.02 ± 2.31	
T classification				
T1	5 (7.7)	20.79 ± 6.81	8.98 ± 4.23	0.552/0.330
T2	11 (16.9)	23.82 ± 2.93	11.56 ± 3.78	
T3	28 (43.1)	16.30 ± 8.25	9.17 ± 2.24	
T4	21 (32.3)	17.49 ± 3.54	7.37 ± 1.83	
N classification				
N0	4 (6.1)	18.85 ± 7.13	9.36 ± 5.24	0.082/0.059
N1	18 (27.7)	21.38 ± 3.48	8.85 ± 3.51	
N2	23 (35.4)	19.24 ± 4.52	10.03 ± 2.78	
N3	20 (30.8)	16.25 ± 6.22	6.21 ± 2.32	
Distant metastasis				
M0	54 (83.1)	21.79 ± 5.29	10.58 ± 4.40	0.176/0.209
M1	11 (16.9)	16.93 ± 6.26	7.89 ± 2.73	

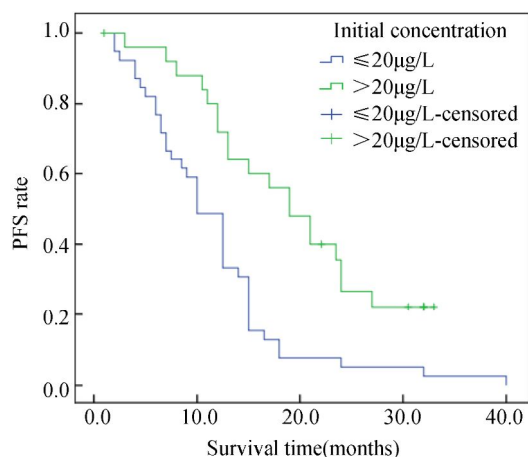


图1 血清1,25-(OH)₂D₃不同浓度组的PFS比较
Figure 1 Comparison of PFS rates in patients with high and low 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels
PFS: progression-free survival

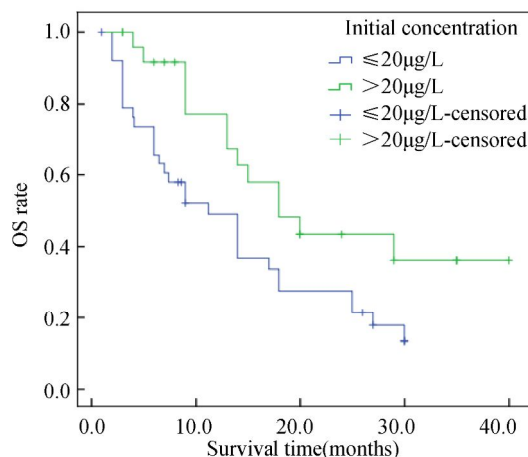


图2 血清1,25-(OH)₂D₃不同浓度组的OS比较
Figure 2 Comparison of OS rates in patients with high and low 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels
OS: overall survival

1,25-(OH)₂D₃能抑制肿瘤增殖、诱导细胞凋亡、促进细胞分化、降低肿瘤侵袭性及抑制肿瘤血管形成等^[11]。

本研究以老年胃癌患者为研究对象,分别在初始阶段和进展阶段进行分段采血,从而能较为全面地反映出血清1,25-(OH)₂D₃水平在肿瘤发生发展过程中的生物化学特点。研究显示,血清1,25-(OH)₂D₃水平在胃癌发生发展过程中变化显著,随疾病进展恶化其浓度值明显下降。这也进一步体现1,25-(OH)₂D₃水平与

临床分期的相关性。但我们同时还发现,血清1,25-(OH)₂D₃水平与肿瘤浸润程度、淋巴结转移及远处转移等不相关,分析原因可能与肿瘤的异质性^[4,12,13]有关。多项研究表明,维生素D水平与肿瘤的分化程度密切相关。作为VD的活性形式,1,25-(OH)₂D₃在抑制肿瘤细胞生长的同时,往往伴随着肿瘤细胞向成熟细胞阶段的分化^[4]。在肿瘤发生发展过程中,不同的增殖分化条件下所产生的肿瘤异质性很可能影响到1,25-(OH)₂D₃的生化状

态, 这些还需要病理学和分子生物学的进一步佐证。

与其他研究相比^[2], 本研究中胃癌患者的整体生存相对较短, 分析原因可能与病例类型特点、疾病诊断水平和发现时间有关。我们研究表明, 血清1,25-(OH)₂D₃水平与胃癌的预后密切相关。血清较高浓度的1,25-(OH)₂D₃水平能明显改善老年胃癌患者的预后, 使患者的生存期(PFS和OS)明显延长。其确切的生物学机制尚未阐明, 也有待于扩大样本量进行进一步研究。

【参考文献】

- [1] Kurt E, Cubukcu E, Karabulut B, *et al.* A multi-institutional evaluation of carboplatin plus docetaxel regimen in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. J BUON, 2013, 18(1): 147-153.
- [2] 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.
- [3] Pan L, Matloob AF, Du J, *et al.* Vitamin D stimulates apoptosis in gastric cancer cells in synergy with trichostatin A/sodium butyrate-induced and 5-aza-2'-deoxycytidine-induced PTEN upregulation[J]. FEBS J, 2010, 277(4): 989-999.
- [4] Zhang L, Wang LL, Wu XL. Effects of 1,25-(OH)₂D₃ on SGC-7901 cell proliferation and tumor necrosis factor- α expression[J]. J South Med Univ, 2012, 32(5): 710-713.
[张莉, 王璐璐, 吴小翎. 1,25-羟维生素D₃对胃癌细胞增殖和TNF- α 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(5): 710-713.]
- [5] Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, *et al.* Vitamin D deficiency, an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor[J]? J Am Coll Cardiol, 2008, 52(24): 1949-1956.
- [6] Sato K, Imaki T, Toraya S, *et al.* Increased 1,25-(OH)₂D₂ concentration in a patient with malignancy-associated hypercalcemia receiving intravenous hyperalimentation inadvertently supplemented with vitamin D₂[J]. Intern Med, 1993, 32(11): 886-890.
- [7] Suzuki Y, Ishibashi Y, Omura N, *et al.* Alendronate improves vitamin D-resistant osteopenia triggered by gastrectomy in patients with gastric cancer followed long term[J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9(7): 955-960.
- [8] Rino Y, Takanashi Y, Yamamoto Y, *et al.* Bone disorder and vitamin D after gastric cancer surgery[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(77): 1596-1600.
- [9] Nishimura O, Furumoto T, Nosaka K, *et al.* Bone disorder following partial and total gastrectomy with reference to bone mineral content[J]. Jpn J Surg, 1986, 16(2): 98-105.
- [10] Watanabe S, Uchida T. Expression of cytidine deaminase in human solid tumors and its regulation by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃[J]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1312(2): 99-104.
- [11] Helzlsouer KJ, VDPP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers[J]. Am J Epidemiol, 2010, 172(1): 4-9.
- [12] Kim DH, Kim SM, Hyun JK, *et al.* Changes in postoperative recurrence and prognostic risk factors for patients with gastric cancer who underwent curative gastric resection during different time periods[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(7): 2317-2327.
- [13] Quan J, Zhang R, Liang H, *et al.* The clinicopathologic and prognostic analysis of adenosquamous and squamous cell carcinoma of the stomach[J]. Am Surg, 2013, 79(5): E206-E208.

(编辑: 李菁竹)