

· 临床研究 ·

血清维生素水平与肺癌患病风险及临床病理特征的相关性

刘鹿^{1,2}, 喻航², 徐庆¹, 张永¹, 张新胜¹, 刘英华^{1*}(¹ 中国人民解放军总医院第一医学中心营养科, 北京 100853; ² 解放军医学院, 北京 100853)

【摘要】目的 探究血清维生素水平与肺癌临床病理及其他因素的相关性。**方法** 回顾性分析2020年9月至2022年5月于某大型综合三甲医院549例住院肺结节/肺占位患者的临床资料。比较良恶性肺结节患者及不同病理类型肺癌患者的血清维生素水平的差异,采用logistic回归分析评估血清维生素水平与不同病理类型肺癌发生风险的相关性。采用SPSS 26.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验、Wilcoxon检验及 χ^2 检验。**结果** 本研究共纳入因体检发现肺结节或肺占位住院患者549例。其中由病理及临床诊断良性肺结节29例(5.3%),小细胞肺癌(SCLC)56例(10.2%),非小细胞肺癌(NSCLC)464例(84.5%)。与良性肺结节相比,肺癌患者血清维生素A、维生素B₁、维生素C及维生素D水平显著降低(均 $P<0.01$)。所有肺癌患者中,女性肺癌患者血清维生素A和维生素C水平显著降低(均 $P<0.01$)。与NSCLC患者相比,SCLC患者血清维生素B₂和维生素D水平显著降低(均 $P<0.05$);在NSCLC中,相较于鳞癌患者,腺癌患者血清维生素C显著降低($P<0.05$);相较于早期(I期和II期),NSCLC中晚期(III期及IV期)患者血清维生素A、维生素B₂及维生素D显著降低(均 $P<0.05$)。Logistic回归分析得出,血清维生素A缺乏($OR=0.220, 95\%CI 0.126\sim 0.385; P<0.001$)、维生素B₁缺乏($OR=0.963, 95\%CI 0.938\sim 0.988; P=0.004$)可作为肺癌发生的独立危险因素;血清维生素A缺乏($OR=2.433, 95\%CI 1.007\sim 5.878; P=0.048$)、维生素B₂缺乏($OR=1.780, 95\%CI 1.115\sim 2.843; P=0.016$)可作为SCLC发生的独立危险因素;血清维生素C缺乏($OR=0.932, 95\%CI 0.889\sim 0.977; P=0.004$)、维生素D缺乏($OR=0.967, 95\%CI 0.948\sim 0.986; P<0.001$)可作为NSCLC中晚期发生的独立危险因素。**结论** 肺癌住院患者普遍存在维生素缺乏,血清维生素指标或可作为肺癌发生及进展的独立危险因素。

【关键词】 血清维生素;肺癌;非小细胞肺癌**【中图分类号】** R734.2**【文献标志码】** A**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.10.162**Correlation of serum vitamin levels with risk and clinicopathological features of lung cancer**LIU Lu^{1,2}, YU Hang², XU Qing¹, ZHANG Yong¹, ZHANG Xin-Sheng¹, LIU Ying-Hua¹(¹ Department of Nutrition, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ² Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum vitamin levels and clinical pathology and other factors in lung cancer. **Methods** The clinical data of 549 inpatients with pulmonary nodules/lung occupation in a large-scale general hospital from September 2020 to May 2022 were retrospectively analyzed. The differences in serum vitamin levels were compared between patients with benign and malignant pulmonary nodules and among those with different pathological types of lung cancer. Logistic regression analysis was used to evaluate the correlation between serum vitamin levels and the risk of lung cancer of different pathological types. SPSS statistics 26.0 was used for statistical analysis. Data comparison between 2 groups was performed using student's t test, Wilcoxon test or Chi-square test depending on data types. **Results** Among the 549 subjected patients, 29 cases (5.3%) were diagnosed as benign lung nodules by pathology and clinical diagnosis, 56 cases (10.2%) as small-cell lung cancer (SCLC), 464 cases (84.5%) of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Compared with the patients with benign lung nodules, the serum levels of vitamin A, vitamin B₁, vitamin C and vitamin D were significantly lower in lung cancer patients (all $P<0.01$). For the lung cancer patients, the serum vitamin A and vitamin C levels were obviously lower in the females (both $P<0.01$). The serum vitamin B₂ and vitamin D levels were notably lower in the SCLC patients than the NSCLC patients (both $P<0.05$). In the NSCLC patients, the vitamin C level was notably lower in the adenocarcinoma patients than those with squamous cell carcinoma ($P<0.05$). The serum levels of vitamin A, vitamin B₂, and vitamin D

收稿日期: 2022-09-08; 接受日期: 2022-10-08

基金项目: 军队保健专项重点项目(22BJZ20)

通信作者: 刘英华, E-mail: liuyinghua77@163.com

were remarkably lower in the patients with intermediate and advanced NSCLC (stage III and IV) than those with early NSCLC (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum vitamin A deficiency ($OR = 0.220$, $95\% CI 0.126-0.385$; $P < 0.001$) and vitamin B₁ deficiency ($OR = 0.963$, $95\% CI 0.938-0.988$; $P = 0.004$) were independent risk factors for lung cancer. Serum vitamin A deficiency ($OR = 2.433$, $95\% CI 1.007-5.878$; $P = 0.048$) and vitamin B₂ deficiency ($OR = 1.780$, $95\% CI 1.115-2.843$; $P = 0.016$) were independent risk factors for SCLC. Serum vitamin C deficiency ($OR = 0.932$, $95\% CI 0.889-0.977$; $P = 0.004$) and vitamin D deficiency ($OR = 0.967$, $95\% CI 0.948-0.986$; $P < 0.001$) can be used as an independent risk factor for advanced NSCLC.

Conclusion Vitamin deficiency is quite common in patients hospitalized due to lung cancer. Some serum vitamin indicators may be independent risk factors for the development and progression of lung cancer.

【Key words】 serum vitamins; lung cancer; non-small-cell lung cancer

This work was supported by the Special Scientific Research Project for Military Healthcare(22BJZ20).

Corresponding author: LIU Ying-Hua, E-mail: liuyinghua77@163.com

肺癌是国内发病率最高的恶性肿瘤之一,也是癌症死亡的主要原因,免疫治疗、新型靶向药物等的应用在肺癌诊治中发挥着重要作用,但发现晚、检出率低仍是影响肺癌生存期的重要因素^[1]。近年来,血清维生素水平与肺癌发生发展的关系成为当前研究的热点之一^[2-5]。研究显示,血清维生素水平与肺癌患病风险及预后具有相关性,部分维生素还可联合化疗方案应用,增强其抗肿瘤能力,在肺癌的预防和治疗中发挥作用^[6]。然而,当前研究主要针对于单一血清维生素水平与肺癌发病或预后相关的研究,关于不同血清维生素水平与肺癌患病风险及其与临床病理特征的相关性目前尚无定论。本研究旨在通过综合分析9种血清维生素水平在不同类型肺癌及良性肺结节患者中的差异,评估不同血清维生素水平与肺癌患病风险的关系,探究血清维生素水平与肺癌发生、发展之间的相关性,以期有助于肺癌的临床诊疗和疾病预防。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2020年9月至2022年5月于某大型综合三甲医院收治住院的胸外科及肿瘤内科患者。

纳入标准:(1)40~75岁中老年人,男女不限,一般状况可。(2)于胸外科/肿瘤内科住院;胸外科诊断“肺结节”且拟行手术治疗后病理明确结节性质;肿瘤内科诊断“肺占位”明确肺部恶性肿瘤;均符合《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)》诊断标准。(3)尚未行手术、化疗或免疫治疗。(4)近1年未接受任何形式的营养支持(各类维生素及微量元素补充)治疗。(5)获得知情同意,自愿参加本研究。

排除标准:(1)合并严重的、控制不佳的糖尿病、高脂血症、痛风、免疫相关性疾病、肾功能不全及肝功能不全等;(2)合并其他肿瘤;(3)因精神疾患或其他原因无法自主了解及配合研究。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 本研究为回顾性研究,在患者入院后对其进行资料收集和血清维生素检测,血清维生素检测在进行治疗前完成,病理结果在手术治疗后获得。

1.2.2 资料收集 收集的资料包括一般人口学资料、病史资料及营养相关的实验室检查。一般人口学资料包括年龄、性别,病史资料包括肺癌类型、肺癌分期,营养相关实验室检查包括血清维生素水平检测。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料,用中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用Wilcoxon检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析肺癌发生的影响因素。采用Pearson相关系数和方差膨胀系数评估多重共线性。先采取单因素分析进行初筛,将 $P < 0.15$ 的因素纳入多因素分析,logistic回归分析采用逐步回归法进行。所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入患者549例,由胸外科因“肺结节”住院患者316例,由肿瘤内科因“肺占位”住院患者233例。其中,男性304例(55.4%),女性245例(44.6%),平均年龄(58 ± 9)岁;由病理明确良性结节患者29例(5.3%),由病理或临床诊断肺癌患者530例(94.7%);非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者464例(84.5%),其中81.5%(378/464)为腺癌,15.1%(70/464)为鳞癌,3.4%(16/464)为其他类型非小细胞肺癌(腺鳞非特指癌5例,神经内分泌癌3例,多形性癌3例,

肉瘤样癌 2 例, 淋巴上皮瘤样癌 1 例, 印戒细胞癌 1 例, 黏液表皮样癌 1 例); 小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 患者 56 例 (10. 2%)。详见表 1。

2.2 肺癌患者与良性肺结节患者的血清维生素水平比较

与良性肺结节患者相比, 除维生素 E 外, 肺癌患者血清中的维生素 A、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₉、维生素 B₁₂、维生素 C 及维生素 D

均有降低。其中, 维生素 A、维生素 B₁、维生素 C 及维生素 D 水平显著降低 (均 $P < 0. 01$; 表 2)。

2.3 肺癌患者性别与血清维生素水平比较

将确诊肺癌患者按性别分组, 结果显示, 与男性相比, 女性肺癌患者组血清维生素 A、维生素 B₂、维生素 B₉、维生素 C 及维生素 D 均有降低。其中, 维生素 A 和维生素 C 水平显著降低 (均 $P < 0. 01$; 表 3)。

表 1 研究对象的基本信息
Table 1 Basic information of study subjects

Item	Benign pulmonary nodule (n = 29)	NSCLC (n = 464)	SCLC (n = 56)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	56 ± 8	58 ± 9	59 ± 8
Gender [n (%)]			
Male	16 (55. 2)	239 (51. 5)	49 (87. 5)
Female	13 (44. 8)	225 (48. 5)	7 (12. 5)
Pathologic type [n (%)]			
Adenocarcinoma	-	378 (81. 5)	-
Squamous cell carcinoma	-	70 (15. 1)	-
Others	-	16 (3. 4)	-
TNM stage [n (%)]			
Early stage (I A-II B)/limited	-	287 (61. 9)	23 (41. 1)
Middle and late stage (III A-IV)/extensive	-	177 (38. 1)	33 (58. 9)

NSCLC; non-small-cell lung cancer; SCLC; small-cell lung cancer; TNM; tumor node metastasis. -; no datum.

表 2 肺癌与良性肺结节患者的血清维生素水平比较

Table 2 Comparison of serum vitamin levels in patients between lung cancer and benign pulmonary nodules

Variable	Lung cancer patient (n = 520)	Benign pulmonary nodule patient (n = 29)	P value
Vitamin A (μmol/L)	0. 858 (0. 645, 1. 097)	1. 260 (0. 998, 1. 976)	<0. 001
Vitamin B ₁ (nmol/L)	88. 314 (79. 895, 99. 675)	98. 547 (86. 393, 106. 571)	0. 008
Vitamin B ₂ (μg/L)	4. 542 (4. 226, 5. 207)	4. 739 (4. 340, 5. 133)	0. 251
Vitamin B ₆ (nmol/L)	26. 737 (24. 970, 29. 724)	26. 801 (24. 556, 29. 305)	0. 983
Vitamin B ₉ (nmol/L)	16. 079 (13. 995, 18. 526)	18. 023 (14. 789, 19. 508)	0. 218
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	522. 426 (491. 466, 554. 347)	526. 345 (503. 746, 564. 109)	0. 229
Vitamin C (μmol/L)	36. 515 (34. 152, 39. 805)	38. 835 (36. 000, 42. 192)	0. 003
Vitamin D (nmol/L)	45. 819 (39. 998, 53. 422)	53. 525 (45. 242, 57. 592)	0. 006
Vitamin E (μg/ml)	11. 382 (11. 169, 11. 662)	11. 322 (11. 115, 11. 618)	0. 335

表 3 肺癌患者性别与血清维生素水平比较

Table 3 Comparison of gender and serum vitamin levels in patients with lung cancer

Variable	Male (n = 288)	Female (n = 232)	P value
Vitamin A (μmol/L)	0. 893 (0. 712, 1. 131)	0. 790 (0. 578, 1. 059)	0. 002
Vitamin B ₁ (nmol/L)	87. 949 (79. 321, 99. 373)	90. 015 (80. 809, 101. 305)	0. 290
Vitamin B ₂ (μg/L)	4. 554 (4. 220, 5. 170)	4. 538 (4. 231, 5. 248)	0. 698
Vitamin B ₆ (nmol/L)	26. 708 (24. 834, 29. 648)	26. 797 (25. 143, 29. 814)	0. 575
Vitamin B ₉ (nmol/L)	16. 228 (14. 173, 18. 512)	15. 925 (13. 893, 18. 545)	0. 355
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	522. 368 (487. 929, 557. 291)	522. 453 (492. 241, 550. 835)	0. 844
Vitamin C (μmol/L)	37. 195 (34. 432, 40. 402)	35. 828 (33. 478, 39. 037)	0. 001
Vitamin D (nmol/L)	46. 308 (39. 792, 55. 045)	45. 478 (40. 065, 51. 658)	0. 392
Vitamin E (μg/ml)	11. 375 (11. 172, 11. 662)	11. 401 (11. 162, 11. 670)	0. 843

2.4 不同肺癌类型的血清维生素水平比较

按照不同临床及病理特征对肺癌患者共分为 SCLC 组和 NSCLC 组。对比 2 组血清维生素水平,结果显示,与 NSCLC 相比,SCLC 组血清维生素 A、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₉、维生素 C、维生素 D 及维生素 E 均有降低。其中,维生素 B₂ 和维生素 D 水平显著降低($P < 0.05$;表 4)。

2.5 不同类型 NSCLC 的血清维生素水平比较

将 NSCLC 按鳞癌与腺癌进行分组,对比 2 组血清维生素水平,结果显示,与鳞癌组相比,腺癌组血

清维生素 A、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 C、维生素 D 及维生素 E 均有降低。其中,维生素 C 水平显著降低($P < 0.05$;表 5)。

2.6 不同分期 NSCLC 的血清维生素水平比较

将 NSCLC 进行 TNM 分期,按早期(I 期和 II 期)及中晚期(III 期及 IV 期)分组,对比 2 组血清维生素水平,结果显示,与早期 NSCLC 相比,中晚期 NSCLC 组血清维生素 A、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₉ 和维生素 D 均有降低。其中,维生素 A、维生素 B₂ 及维生素 D 水平显著降低($P < 0.05$;表 6)。

表 4 不同肺癌类型的血清维生素水平比较

Table 4 Comparison of serum vitamin levels in different lung cancer types

[$M(Q_1, Q_3)$]

Variable	SCLC (n=56)	NSCLC (n=464)	P value
Vitamin A (μmol/L)	0.852 (0.700, 1.001)	0.860 (0.641, 1.113)	0.236
Vitamin B ₁ (nmol/L)	86.551 (77.876, 93.983)	88.829 (80.429, 100.262)	0.276
Vitamin B ₂ (μg/L)	4.332 (4.188, 4.701)	4.585 (4.235, 5.239)	0.001
Vitamin B ₆ (nmol/L)	27.523 (24.908, 29.836)	26.667 (24.970, 29.701)	0.406
Vitamin B ₉ (nmol/L)	15.917 (13.660, 17.625)	16.141 (14.032, 18.679)	0.184
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	527.327 (499.542, 568.833)	521.834 (490.536, 553.222)	0.600
Vitamin C (μmol/L)	36.147 (34.209, 39.219)	36.549 (34.133, 39.914)	0.278
Vitamin D (nmol/L)	42.520 (38.525, 50.335)	46.289 (40.162, 53.601)	0.039
Vitamin E (μg/ml)	11.326 (11.177, 11.637)	11.391 (11.168, 11.663)	0.860

SCLC: small-cell lung cancer; NSCLC: non-small-cell lung cancer.

表 5 不同类型 NSCLC 的血清维生素水平比较

Table 5 Comparison of serum vitamin levels in different types of NSCLC

[$M(Q_1, Q_3)$]

Variable	Adenocarcinoma (n=378)	Squamous cell carcinoma (n=70)	P value
Vitamin A (μmol/L)	0.861 (0.634, 1.107)	0.874 (0.683, 1.142)	0.447
Vitamin B ₁ (nmol/L)	88.954 (79.960, 100.886)	87.999 (82.270, 99.141)	0.772
Vitamin B ₂ (μg/L)	4.585 (4.239, 5.267)	4.635 (4.218, 5.218)	0.617
Vitamin B ₆ (nmol/L)	26.676 (25.061, 29.674)	26.690 (24.156, 30.033)	0.400
Vitamin B ₉ (nmol/L)	16.270 (14.003, 18.729)	15.939 (14.122, 19.353)	0.785
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	522.658 (492.256, 552.581)	512.834 (483.739, 557.015)	0.316
Vitamin C (μmol/L)	36.335 (33.992, 39.965)	37.386 (35.145, 40.499)	0.045
Vitamin D (nmol/L)	46.343 (40.403, 53.748)	46.456 (39.013, 53.904)	0.562
Vitamin E (μg/ml)	11.375 (11.154, 11.661)	11.399 (11.208, 1.660)	0.472

NSCLC: non-small-cell lung cancer.

表 6 不同分期 NSCLC 的血清维生素水平比较

Table 6 Comparison of serum vitamin levels in different stages of NSCLC

[$M(Q_1, Q_3)$]

Variable	Stage I - II (n=287)	Stage III - IV (n=177)	P value
Vitamin A (μmol/L)	0.901 (0.640, 1.194)	0.811 (0.642, 1.020)	0.018
Vitamin B ₁ (nmol/L)	89.695 (80.976, 101.814)	87.906 (79.575, 98.293)	0.129
Vitamin B ₂ (μg/L)	4.622 (4.281, 5.322)	4.459 (4.190, 5.000)	0.002
Vitamin B ₆ (nmol/L)	26.794 (25.126, 29.727)	26.541 (24.083, 29.515)	0.202
Vitamin B ₉ (nmol/L)	16.301 (14.312, 18.816)	15.925 (13.870, 18.508)	0.255
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	523.633 (491.491, 552.477)	514.968 (486.993, 554.818)	0.354
Vitamin C (μmol/L)	36.540 (34.273, 40.524)	36.557 (33.957, 39.437)	0.193
Vitamin D (nmol/L)	46.979 (41.371, 55.104)	44.915 (38.453, 51.605)	0.001
Vitamin E (μg/ml)	11.358 (11.142, 11.662)	11.417 (11.207, 11.674)	0.112

NSCLC: non-small-cell lung cancer.

2.7 Logistic 回归分析

2.7.1 肺结节良恶性影响因素的 logistic 回归分析 对肺结节良恶性的影响因素分析中,多因素回归分析显示,血清维生素 A 缺乏、维生素 B₁ 缺乏可作为肺癌发生的独立危险因素($P < 0.05$;表 7)。

表 7 良性肺结节与肺癌 logistic 回归分析

Table 7 Logistic regression analysis between benign pulmonary nodules and lung cancer

Variable	B	SE	OR(95%CI)	P value
Vitamin A	-1.513	0.285	0.220(0.126,0.385)	<0.001
Vitamin B ₁	-0.038	0.013	0.963(0.938,0.988)	0.004

2.7.2 不同肺癌类型影响因素的 logistics 回归分析 在对肺癌类型的影响因素分析中,多因素回归分析显示,性别因素男性、血清维生素 A 缺乏、维生素 B₂ 缺乏均可作为 SCLC 发生的独立危险因素($P < 0.05$;表 8)。

表 8 肺癌类型 logistic 回归分析

Table 8 Logistic regression analysis of types of lung cancer

Variable	B	SE	OR(95%CI)	P value
Gender	-1.981	0.420	0.138(0.061,0.314)	<0.001
Vitamin A	0.889	0.450	2.433(1.007,5.878)	0.048
Vitamin B ₂	0.577	0.239	1.780(1.115,2.843)	0.016

2.7.3 NSCLC 分期的影响因素的 logistic 回归分析 在对 NSCLC 分期(早期与中晚期)影响因素分析中,多因素回归分析显示,性别因素男性、血清维生素 C 缺乏、维生素 D 缺乏均可作为 NSCLC 中晚期发生的独立危险因素($P < 0.05$;表 9)。

表 9 NSCLC 分期 logistic 回归分析

Table 9 Logistic regression analysis of NSCLC staging

Variables	B	SE	OR(95%CI)	P value
Gender	1.700	0.221	5.472(3.545,8.445)	<0.001
Vitamin C	-0.070	0.024	0.932(0.889,0.977)	0.004
Vitamin D	-0.034	0.010	0.967(0.948,0.986)	<0.001

NSCLC: non-small-cell lung cancer.

3 讨论

前期本课题组通过横断面研究发现住院患者血清维生素 D、维生素 B₂、维生素 A 缺乏现象较为突出^[7]。本研究回顾性分析了肺癌患者的血清维生素水平及其与肺癌临床病理特征的相关性,并通过 logistic 回归分析评估了血清维生素水平对不同类型、分期肺癌的预测作用,证明了血清维生素水平与肺癌的发生、发展具有相关性。

本研究中,将肺癌患者与良性肺结节患者进行对比,两者在维生素 A、维生素 B₁、维生素 C、维生素 D 水平上具有统计学差异,证明这四种维生素可能在肺癌的发病过程中起重要作用。logistic 回归分析结果显示,维生素 A、维生素 B₁ 是肺癌患者患病风险的独立预测因素,两者的值越低,越倾向于肺癌患者。关于不同维生素与肺癌发生、发展之间的关系目前尚无定论。不同维生素在能量代谢中具有特定作用,主要包括:作为代谢辅酶(维生素 B 族)、抗氧化(维生素 E、维生素 C)、影响基因表达(维生素 D)及光感受器成分(维生素 A)等。维生素 A 主要来源于视黄醇或类胡萝卜素,通过细胞核内类视黄酸受体途径,影响机体生长发育、免疫功能和造血功能等^[8]。研究发现,维生素 A 源类胡萝卜素对肺功能具有保护作用,较高的基线浓度可使肺功能的下降速度延缓十余年^[9]。Jin 等^[11]通过病例对照研究发现摄入维生素 A 含量高的食物在肺癌的发病上具有保护作用。Farah 等^[12]进一步证实了该结论并提出维生素 A 源类胡萝卜素的摄入与肺癌的发病风险呈负相关,但视黄醇与肺癌发病风险间无明显关联。目前仍需更多研究以明确不同来源的维生素 A 与肺癌发生发展的相关性。维生素 D 主要来源于食物和紫外线照射,与肺癌的易感性和预后具有相关性^[3]。Mohr 等^[13]对来自 111 个国家的肺癌患者进行探究,发现低水平的紫外线照射是肺癌发病的独立危险因素,间接证明了维生素 D 水平与肺癌发生的相关性。Kilkinen 等^[14]的队列研究结果显示,女性和年轻人的维生素 D 水平与肺癌的发病呈负相关。1,25(OH)₂D₃ 是维生素 D 在体内的重要活性形式之一,其前体 25(OH)D 可较好的反应体内维生素 D 水平。Cheng 等^[15]的一项大规模临床研究发现,血清 25(OH)D 的水平与不吸烟肺癌患者的死亡率呈负相关,值得注意的是,补充维生素 A 可削弱该影响。但也有研究指出维生素 D 水平与肺癌发病风险无明显相关性^[16]。维生素 C 作为水果、蔬菜中最常见的抗氧化剂之一,起到化学预防作用,阻断致癌物致癌。目前,已有临床实验证明维生素 C 在肺癌的预防和治疗中的作用^[17]。

此外,本研究还进一步分析了 NSCLC 患者血清维生素水平与临床病理特征的关系,结果显示,中晚期(III-IV期)患者的血清维生素 A、维生素 B₂ 和维生素 D 的水平明显低于早期(I~II期)患者,具有统计学差异。此外,本研究通过 logistic 回归分析发现,对于 NSCLC 患者,血清维生素 C 和维生素 D 水平越低的男性患者 TNM 分期更高,越可能为晚期 NSCLC。表明 NSCLC 患者血清维生素的水平与肺

癌分化程度和 TNM 分期密切相关,可能参与肺癌发展过程。临床上血清维生素水平的监测可能对评估 NSCLC 患者病情进展有一定意义。研究发现,对于早期 NSCLC 患者,补充维生素 D 的患者生存率更高,复发率更低^[18]。目前,维生素 D 的基因表达调控作用及其在 NSCLC 发生发展中的机制探究已成为研究的热点。Kong 等^[19]指出 *CYP2R1* 基因的单核苷酸多态性与 NSCLC 的预后相关,尤其是在老年和未接受化疗的患者中。此外,一些维生素 D 相关信号通路也可能在 NSCLC 的发生发展中起重要作用。Upadhyay 等^[20]通过分析 NSCLC 细胞系微阵列数据,提出 1,25(OH)₂D₃ 敏感性、维生素 D 受体的表达和细胞上皮间充质转化表型之间存在相关性,从而影响 NSCLC 的发生和进展。

综上,血清维生素水平与肺癌的发生发展以及临床病理特征之间存在相关性,临床监测维生素水平对评估肺癌发生和病情进展具有重要的临床意义和指导价值。目前,仍需后续更多临床大规模研究以支持该结论,并结合基础实验和基因组学等探究其内在机制,以期有助于肺癌的临床诊疗。同时,我们也不要因为关注个别营养素而忽视实际的高危因素(如吸烟及二手烟情况),而是要研究参与肺癌发展的众多因素的复杂互动。

【参考文献】

- [1] Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- [2] Fakhri G, Al Assaad M, Tfayli A. Association of various dietary habits and risk of lung cancer; an updated comprehensive literature review[J]. Tumori, 2020, 106(6): 445-456. DOI: 10.1177/0300891619900675.
- [3] Wang W, Hu W, Xue S, et al. Vitamin D and lung cancer; association, prevention, and treatment[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(11-12): 2188-2200. DOI: 10.1080/01635581.2020.1844245.
- [4] Chen Z, Huang Y, Cao D, et al. Vitamin C intake and cancers; an umbrella review[J]. Front Nutr, 2021, 8:812394. DOI: 10.3389/fnut.2021.812394.
- [5] Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12; a narrative review[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16:1275-1288. DOI: 10.2147/TCRM.S274122.
- [6] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907. DOI: 10.1007/s00408-020-00407-5.
- [7] 刘鹿, 杨雪艳, 张新胜, 等. 不同类型疾病住院患者维生素营养状况分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(4): 338-341, 349. Liu L, Yang XY, Zhang XS, et al. Serum levels of nine types of vitamin in hospitalized patients with different diseases[J]. Acad J of Chin PLA Med Sch, 2019, 40(4): 338-341, 349.
- [8] Tripathi SK, Pandey K, Panda M, et al. The potential of retinoids for combination therapy of lung cancer: updates and future directions[J]. Pharmacol Res, 2019, 147:104331. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104331.
- [9] Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, et al. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD [J]. Transl Res, 2013, 162(4): 219-236. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.04.004.
- [10] Zhai T, Li S, Hu W, et al. Potential micronutrients and phytochemicals against the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 813. DOI: 10.3390/nu10070813.
- [11] Jin YR, Lee MS, Lee JH, et al. Intake of vitamin A-rich foods and lung cancer risk in Taiwan; with special reference to garland chrysanthemum and sweet potato leaf consumption[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2007, 16(3): 477-488.
- [12] Farah IO, Trimble Q, Ndebele K, et al. Retinoids and citral modulated cell viability, metabolic stability, cell cycle progression and distribution in the a549 lung carcinoma cell line-biomed 2010[J]. Biomed Sci Instrum, 2010, 46:410-421.
- [13] Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower incidence rates of lung cancer? [J]. J Epidemiol Community Health, 2008, 62(1): 69-74. DOI: 10.1136/jech.2006.052571.
- [14] Kilkkinen A, Knekt P, Heliövaara M, et al. Vitamin D status and the risk of lung cancer: a cohort study in Finland[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(11): 3274-3278. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0199.
- [15] Cheng TY, Neuhauser ML. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin A, and lung cancer mortality in the US population: a potential nutrient-nutrient interaction [J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(9): 1557-1565. DOI: 10.1007/s10552-012-0033-8.
- [16] Muller DC, Hodge AM, Famidi A, et al. No association between circulating concentrations of vitamin D and risk of lung cancer: an analysis in 20 prospective studies in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3) [J]. Ann Oncol, 2018, 29(6): 1468-1475. DOI: 10.1093/annonc/mdy104.
- [17] Mikirova N, Casciari J, Riordan N, et al. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid; achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients[J]. J Transl Med, 2013, 11:191. DOI: 10.1186/1479-5876-11-191.
- [18] Zhou W, Heist RS, Liu G, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 479-485. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.5358.
- [19] Kong J, Chen X, Wang J, et al. Genetic polymorphisms in the vitamin D pathway and non-small cell lung cancer survival[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(3): 1709-1715. DOI: 10.1007/s12253-019-00702-4.
- [20] Upadhyay SK, Verone A, Shoemaker S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) signaling capacity and the epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer (NSCLC): implications for use of 1,25(OH)2D3 in NSCLC treatment[J]. Cancers (Basel), 2013, 5(4): 1504-1521. DOI: 10.3390/cancers5041504.