

血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌的相关性分析

王秋雁

文昌市人民医院消化内科,海南 文昌 571300

【摘要】 目的 分析血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌的相关性。方法 将 2016 年 1 月至 2017 年 12 月我院收治的 132 例胰腺癌患者纳入研究对象,另将同期到我院体检的 80 例健康体检者作为对照组,采集两组晨起空腹外周静脉血,应用酶联免疫吸附法检测血清 1,25-二羟维生素 D3 水平,比较两组血清 1,25-二羟维生素 D3 水平,并分析血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌患者临床病理特征及预后的相关性。结果 胰腺癌组的血清 1,25-二羟维生素 D3 水平 $[(28.62 \pm 8.23) \text{pg/mL}]$ 明显低于健康对照组 $[(43.71 \pm 5.42) \text{pg/mL}]$ ($P < 0.05$)。血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌患者的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关 ($P < 0.05$),而与患者的性别、年龄、病理分型、肿瘤部位、肿瘤直径及有无黄疸无明显关系 ($P > 0.05$)。缺乏组 ($\leq 20 \mu\text{g/L}$) 与正常组 ($> 20 \mu\text{g/L}$) 的无进展生存期分别为 5 个月和 10 个月,95%CI 分别为 3.1-7.9 个月和 7.6-13.24 个月 ($P < 0.05$)。缺乏组 ($\leq 20 \mu\text{g/L}$) 与正常组 ($> 20 \mu\text{g/L}$) 的总生存期分别为 7 个月和 13 个月,95%CI 分别为 4.7-9.3 个月和 10.2-17.6 个月 ($P < 0.05$)。结论 血清 1,25-二羟维生素 D3 水平降低可能与胰腺癌的发生、进展及不良预后有关,提高 1,25-二羟维生素 D3 水平可能有助于改善胰腺癌患者的预后。

【关键词】 胰腺癌; 1,25-二羟维生素 D3; 临床病理特征; 预后; 相关性

Correlation between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels and pancreatic cancer

WANG Qiu-yan

Department of Gastroenterology, Wenchang people's Hospital, Wenchang 571300, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation between serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 level and pancreatic cancer. **Methods** 132 patients with pancreatic cancer admitted to our hospital from January 2016 to December 2017 were enrolled in the study, and 80 healthy people who were examined in our hospital at the same time were selected as the control group. The serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 were compared between the two groups. The correlation between serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinicopathological features and prognosis of pancreatic cancer patients was analyzed. **Results** The serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in pancreatic cancer group $[(28.62 \pm 8.23) \text{pg/mL}]$ were significantly lower than those in healthy control group $[(43.71 \pm 5.42) \text{pg/mL}]$ ($P < 0.05$). The serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 were correlated with the degree of differentiation, TNM stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but not with sex, age, pathological type, tumor location, tumor diameter and jaundice ($P > 0.05$). The progression-free survival time of deficiency group ($< 20 \text{g/L}$) and normal group ($> 20 \text{g/L}$) were 5 months and 10 months, 95% CI was 3.1-7.9 months and 7.6-13.24 months respectively ($P < 0.05$). The total survival time of deficiency group ($< 20 \text{g/L}$) and normal group ($> 20 \text{g/L}$) were 7 months and 13 months respectively, 95% CI was 4.7-9.3 months and 10.2-17.6 months respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of serum 1,25-dihydroxyvitamin D3 level may be related to the occurrence, progression and poor prognosis of pancreatic cancer. Increasing the level of 1,25-dihydroxyvitamin D3 may help to improve the prognosis of patients with pancreatic cancer.

【Key words】 pancreatic cancer; 1,25-dihydroxyvitamin D3; clinicopathological features; prognosis; correlation

胰腺癌是一高度恶性的肿瘤,预后极差^[1]。近年来,我国胰腺癌的发病率及死亡率明显增加,已成为国内癌症死亡原因中的常见恶性肿瘤,5年生存率小于5%,是预后最差的恶性肿瘤之一^[2]。目前,尚不清楚胰腺癌发病的确切病因。1,25-二羟维生素D3是维生素D3主要的活性形式,可以与细胞内特异的维生素D受体结合,调控机体免疫和细胞生长,发挥自分泌和旁分泌作用^[3]。最近的研究显示,1,25-二羟维生素D3在调控肿瘤细胞增殖、分化、凋亡及抑制肿瘤血管生成等方面发挥重要作用^[4]。现已报道发现,1,25-二羟维生素D3对肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和黑色素瘤在内的多个细胞系均有抑制作用^[5]。体外研究证实,1,25-二羟维生素D3具有抑制胰腺癌细胞侵袭和迁移的作用,提示1,25-二羟维生素D3与胰腺癌的发生发展密切相关。然而,胰腺癌患者血清1,25-二羟维生素D3水平变化特点,以及血清1,25-二羟维生素D3水平与胰腺癌临床病理特征的相关性均未明确^[6]。因此,本研究通过分析血清1,25-二羟维生素D3水平与胰腺癌临床病理特征的关系,以期探讨1,25-二羟维生素D3在胰腺癌发生发展过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将2016年1月至2017年12月我院收治的132例胰腺癌患者纳入研究对象。纳入标准:所有患者均符合胰腺癌诊断标准^[7],入组前未接受过化学药物及放射治疗,年龄 ≥ 18 岁。排除标准:排除既往有肿瘤病史、合并影响维生素D水平的相关疾病、入组前3月接受过维生素D相关药物治疗及需服用影响维生素D代谢的药物者。本研究获得我院伦理委员会审查批准,研究对象均同意签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器 1,25-二羟维生素D3酶联免疫吸附(ELISA)检测试剂盒购自北京绿源博德生物科技有限公司,Synergy2多功能酶标仪购自美国BioTek公司,Biofuge® Stratos高速冷冻离心机购自美国赛默飞公司。

1.2.2 检测方法 两组均采集晨起空腹外周静脉血3ml,3000rpm离心10min,取上层血清置于-80℃冰箱保存待检,整个过程避免溶血。严格按照人1,25-二羟维生素D3酶联免疫吸附检测试剂盒

说明书进行操作,然后用Synergy2多功能酶标仪检测样本OD值,计算出样本中1,25-二羟维生素D3浓度,并参照美国内分泌学会2011年发布的有关维生素D的临床实践指南,将 $\leq 20\mu\text{g/L}$ 认为缺乏维生素D^[8]。

1.3 随访 对入组患者进行随访,主要采取电话随访和门诊随访的方式,随访截止至2018年10月,平均随访时间(10.25 ± 3.41)月,平均随访次数(2.11 ± 1.03)次,无1例失访。

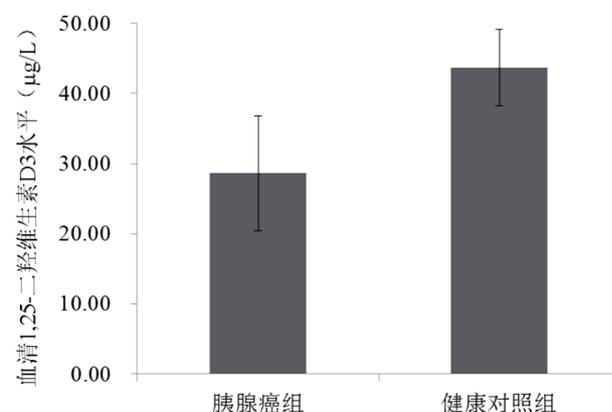
1.4 统计学分析 使用SPSS20.00进行统计处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验或单因素方差分析,计数资料以“%”表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 132例患者中,男78例,女性54例,年龄34-79岁,平均年龄(56.24 ± 9.58)岁,另将同期到我院体检的70例健康体检者作为健康对照组,其中男46例,女24例,年龄32-77岁,平均年龄(55.08 ± 7.69)岁。两组的性别、年龄等一般资料相比无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组血清1,25-二羟维生素D3水平的比较 ELISA检测结果显示,胰腺癌组的血清1,25-二羟维生素D3水平[(28.62 ± 8.23)pg/mL]明显低于健康对照组[(43.71 ± 5.42)pg/mL],两组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

2.3 血清1,25-二羟维生素D3水平与胰腺癌患者临床病理特征的相关性 血清1,25-二羟维生素D3水平与胰腺癌患者的分化程度、TNM分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$),而与患者的性别、年



注:与健康对照组相比,* $P < 0.05$

图1 两组血清1,25-二羟维生素D3水平的比较

龄、病理分型、肿瘤部位、肿瘤直径及有无黄疸无明显关系($P>0.05$),见表1。

表1 血清1,25-二羟维生素D3水平与胰腺癌患者临床病理特征的相关性($\bar{x}\pm s$)

病理特征	例数	1,25-二羟维生素D3水平($\mu\text{g/L}$)	t/F	P
性别			0.491	0.642
男	78	27.37 \pm 5.94		
女	54	28.86 \pm 5.05		
年龄			1.693	0.112
<60岁	40	28.68 \pm 5.65		
\geq 60岁	92	26.07 \pm 4.96		
病理分型			0.298	0.529
导管腺癌	117	25.63 \pm 3.82		
其他	15	27.81 \pm 5.12		
肿瘤部位			0.624	0.538
胰头部	69	28.87 \pm 3.67		
胰体尾部	63	27.05 \pm 2.46		
肿瘤直径			0.467	0.653
<3cm	54	28.72 \pm 4.34		
\geq 3cm	78	26.41 \pm 3.59		
分化程度			21.724	0.000
低分化	67	21.54 \pm 3.61		
中分化	33	25.57 \pm 3.76		
高分化	32	31.72 \pm 2.63		
TNM分期			17.378	0.000
I期-II期	53	30.16 \pm 3.94		
III期-IV期	83	19.23 \pm 3.70		
淋巴结转移			14.057	0.000
有	75	21.88 \pm 3.65		
无	57	32.03 \pm 3.29		
黄疸			0.264	0.793
有	62	28.25 \pm 2.46		
无	70	29.70 \pm 3.54		

2.4 血清1,25-二羟维生素D3水平与胰腺癌患者预后的相关性 分析132例胰腺癌患者是否缺乏维生素D,结果显示,1,25-二羟维生素D3缺乏者($\leq 20\mu\text{g/L}$)97例,占73.49%,平均(16.39 ± 2.27) $\mu\text{g/L}$,正常者($>20\mu\text{g/L}$)35例,占26.52%,平均(35.18 ± 4.16) $\mu\text{g/L}$ 。缺乏组($\leq 20\mu\text{g/L}$)与正常组($>20\mu\text{g/L}$)的无进展生存期分别为5个月和10个月,95%置信区间(confidence interval, CI)分别为3.1-7.9个月和7.6-13.24个月,二者相比差异有统计学意义($P<0.05$),见图2。缺乏组($\leq 20\mu\text{g/L}$)与正常组($>20\mu\text{g/L}$)的总生存期分别为7个月和13个月,95%CI分别为4.7-9.3个月和10.2-17.6个月,二者相比差异也有统计学意义

($P<0.05$),见图3。

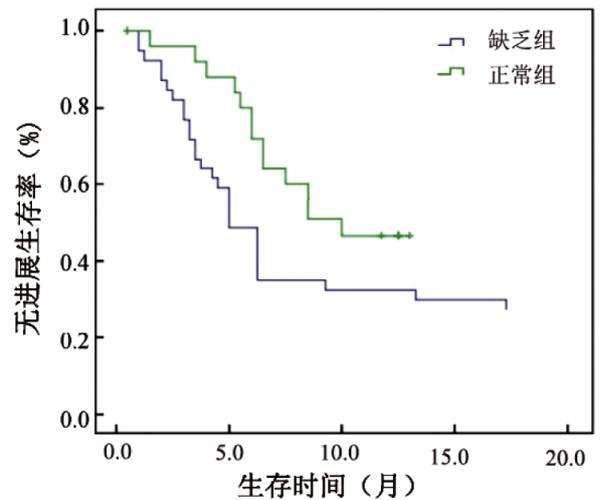


图2 血清1,25-二羟维生素D3缺乏组与正常组的无进展生存期比较

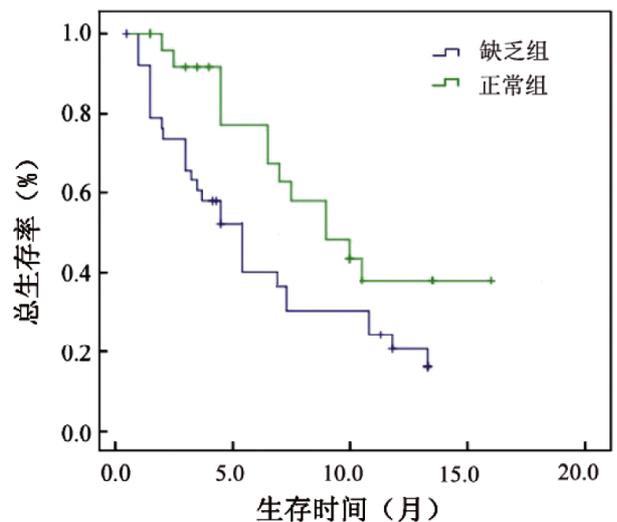


图3 血清1,25-二羟维生素D3缺乏组与正常组的总生存期比较

3 讨论

胰腺癌是一种具有高度侵袭性、进展迅速的消化系统肿瘤^[9],该病具有极高的病死率,5年生存率只有5%左右^[10]。近年来,我国胰腺癌的发病率和死亡率明显上升^[11]。现阶段,外科根治性手术切除是唯一有望治愈胰腺癌的治疗手段,但多数患者确诊时已伴有远端侵袭与转移,而失去手术机会^[12]。目前,胰腺癌的治疗前景不容乐观,急需寻找新的治疗方法。

维生素D3主要由人体自身合成和动物性食物摄取^[13],研究发现,长期缺乏维生素D可诱发

多种疾病,如糖尿病、心脑血管疾病、恶性肿瘤等^[14-15]。1,25-二羟维生素 D3 是维生素 D3 的重要活性形式之一^[16]。大量的研究显示,1,25-二羟维生素 D3 可以与细胞内特异的维生素 D 受体结合,调控机体免疫和细胞生长,发挥自分泌和旁分泌作用^[17]。最近有研究显示,1,25-二羟维生素 D3 通过调控肿瘤细胞的增殖、分化、诱导凋亡、抑制肿瘤血管生成等,抑制肿瘤的生长^[18]。现已报道发现,1,25-二羟维生素 D3 对肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和黑色素瘤在内的多个细胞系均有抑制作用^[19-20]。国外有报道显示,维生素 D 类似物可与胰腺星型细胞表面表达的大量维生素 D 受体结合,促使细胞趋于静止,阻碍基质分泌,破坏肿瘤细胞生长微环境,进而抑制肿瘤生长^[21]。然而,目前有关血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌的相关性报道较少,因此,本研究通过分析血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌临床病理特征的关系,以期探讨 1,25-二羟维生素 D3 在胰腺癌发生、发展过程中的作用。

本研究结果显示,胰腺癌组的血清 1,25-二羟维生素 D3 水平 $[(28.62\pm 8.23)\text{pg/mL}]$ 明显低于健康对照组 $[(43.71\pm 5.42)\text{pg/mL}]$,两组相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。这提示血清 1,25-二羟维生素 D3 水平降低可能与胰腺癌的发生有一定关系,即 1,25-二羟维生素 D3 水平降低有可能在某种程度上促进胰腺癌的发生。本研究进一步分析了血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌患者临床病理特征的关系,结果显示,血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与胰腺癌患者的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$),而与患者的性别、年龄、病理分型、肿瘤部位、肿瘤直径及有无黄疸无明显关系($P>0.05$)。这提示血清 1,25-二羟维生素 D3 可能其对胰腺癌的分化程度、TNM 分期及淋巴结转移判断具有一定的临床价值,其可能参与了胰腺癌的发生与发展过程,临床监测胰腺癌患者血清 1,25-二羟维生素 D3 水平可能对评估患者的病情发展具有一定的积极作用。有学者研究发现,1,25-二羟维生素 D3 对人体内多种组织和细胞均有明显抗增殖、诱导分化和促凋亡的作用^[22]。杨晟等^[23]学者研究发现 1,25-二羟维生素 D3 可通过下调 MMP-2、9、14 蛋白的表达而抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的侵袭与迁移。

本研究通过分析血清 1,25-二羟维生素 D3

水平与胰腺癌患者预后的关系,发现 1,25-二羟维生素 D3 缺乏者($\leq 20\mu\text{g/L}$)97 例,占 73.49%,正常者($>20\mu\text{g/L}$)35 例,占 26.52%,缺乏组($\leq 20\mu\text{g/L}$)与正常组($>20\mu\text{g/L}$)的无进展生存期分别为 5 个月和 10 个月,总生存期分别为 7 个月和 13 个月,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这提示缺乏 1,25-二羟维生素 D3 与胰腺癌患者的不良预后有关,提高 1,25-二羟维生素 D3 水平可能有助于改善胰腺癌患者的预后,1,25-二羟维生素 D3 可能是治疗胰腺癌的新靶点。有研究报道,1,25-二羟维生素 D3 可能在甲状腺乳头状癌的发生、发展和预后中起重要作用,推测临床可通过补充维生素 D 或其类似物来改善甲状腺乳头状癌患者的预后^[24]。

综上所述,血清 1,25-二羟维生素 D3 水平降低可能与胰腺癌的发生、进展及不良预后有关。后续有关 1,25-二羟维生素 D3 能否成为胰腺癌治疗的潜在辅助治疗策略,有待我们进一步探讨 1,25-二羟维生素 D3 在胰腺癌发生、发展中的详细生物学机制。

参考文献

- [1] 苗毅,陈建敏.胰腺癌的诊断和外科治疗进展[J].消化肿瘤杂志(电子版),2011,3(4):199-202.
- [2] 唐健,庄燕妍,黄凤婷,等. TAK1 蛋白在胰腺癌中的表达及其临床意义[J].消化肿瘤杂志(电子版),2013,5(1):22-25.
- [3] Lee S M, Pike J W. The vitamin D receptor functions as a transcription regulator in the absence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 [J]. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2016, 164(7):265-270.
- [4] Li M, Li L, Zhang L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses gastric cancer cell growth through VDR- and mutant p53-mediated induction of p21 [J]. Life Sciences, 2017, 179(13):88.
- [5] Chin-Smith E C, Hezelgrave N L, Tribe R M. Host Defense Peptide Expression in Human Cervical Cells and Regulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in the Presence of Cytokines and Bacterial Endotoxin [J]. Reproductive Sciences, 2017,24(1):1933719117737847.
- [6] 杨晟,刘声财,陈文华,等. 1,25-(OH)₂ VitD₃ 对人胰腺癌细胞侵袭迁移能力及 MMP-2、9、14 表达的影响 [J]. 山东医药,2016,56(34):34-35.
- [7] 李晓青,钱家鸣.《2016 年美国国立综合癌症网络胰腺癌临床实践指南(V1 版)》更新要点及临床路径[J].临床肝胆病杂志,2016,32(8):1458-1462.
- [8] Holick M F, Binkley N C, Bischoffferri H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency:

- An endocrine society clinical practice guideline (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2011) 96, (1911–1930)) [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96(7):1911.
- [9] Costamagna G, Alevras P, Palladino F, et al. Endoscopic pancreatic stenting in pancreatic cancer. [J]. Canadian Journal of Gastroenterology, 2017, 13(6):481–487.
- [10] 顾小燕, 吴昌平, 金建华, 等. 胰腺癌早期诊断的研究现状及进展[J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(2):163–166.
- [11] 许文彦, 徐近, 虞先濬. 2017年中国临床肿瘤学会年会胰腺癌研究进展解析 [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(11): 1105–1108.
- [12] 杨尹默. 胰腺癌外科治疗的现状、存在问题与展望[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9):1231–1235.
- [13] Kariuki S N, Blischak J D, Shigeki N, et al. Patterns of Transcriptional Response to 1,25–Dihydroxyvitamin D3 and Bacterial Lipopolysaccharide in Primary Human Monocytes:[J]. G3 Genesgenetics, 2016, 6(5):1345–1355.
- [14] Bunch B L, Johnson C S, Trump D L. Abstract 1190: Pretreatment with 1,25 dihydroxyvitamin D3 modulates p73 levels and activity to increase pro–apoptotic effects of cisplatin in bladder cancer [J]. Cancer Research, 2016, 76 (14 Supplement):1190–1190.
- [15] Li Z F, Cao L H, Wang Y, et al. Inhibitory effect of 1,25–dihydroxyvitamin D3 on Porphyromonas gingivalis –induced inflammation and bone resorption in vivo [J]. Archives of Oral Biology, 2016, 72(5):146–156.
- [16] Peng W, Wang K, Zheng R, et al. 1,25–Dihydroxyvitamin D3 inhibits the proliferation of thyroid cancer stem–like cells via cell cycle arrest. [J]. Endocrine Research Communications, 2016, 41(2):71–80.
- [17] 桂明才, 李兵, 戚思国, 等. 1,25–二羟维生素 D3 通过 P13K/AKT/Bcl–2 信号通路诱导喉癌细胞 Hep–2 细胞凋亡[J]. 重庆医科大学学报, 2017(11):1422–1425.
- [18] 桂明才, 李兵, 戚思国, 等. 1,25 二羟维生素 D3 诱导喉癌细胞 Hep–2 细胞凋亡及其对 Bax/Bcl–2 蛋白表达水平的影响 [J]. 贵州医药, 2016, 40(8):790–793.
- [19] 常晋瑞, 曹健, 牛利刚, 等. 维生素 D3 与结直肠癌相关性的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(4):291–294.
- [20] Lee S M, Pike J W. The vitamin D receptor functions as a transcription regulator in the absence of 1,25–dihydroxyvitamin D3 [J]. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2016, 164:265–270.
- [21] Sherman M, Yu R, Engle D, et al. Vitamin D Receptor – Mediated Stromal Reprogramming Suppresses Pancreatitis and Enhances Pancreatic Cancer Therapy [J]. Cell, 2014, 159(1): 80–93.
- [22] 刘伏山, 李虹霞, 王一旻, 等. 血清 1,25–二羟维生素 D3 和钙离子水平与肺癌的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(7):1083–1084.
- [23] 杨晟, 刘声财, 陈文华, 等. 1,25–(OH)2 VitD3 对人胰腺癌细胞侵袭迁移能力及 MMP–2、9、14 表达的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(34):17–19.
- [24] 血清 25–(OH)D3、胰岛素抵抗与甲状腺乳头状癌的相关性研究[D]. 郑州大学, 2016.