

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.04.011

• 临床研究 •

血清25-羟基维生素D₃及钙水平与胃癌的关系

曾亚菲, 褚燕君, 孙静

Relationship Between Serum 25-(OH) D₃, Ca²⁺ and Gastric Carcinoma

ZENG Yafei, CHU Yanjun, SUN Jing

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Corresponding Author: CHU Yanjun, E-mail: 595056695@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the association between serum 25-(OH) D₃, Ca²⁺ and gastric cancer.**Methods** A total of 63 patients pathologically diagnosed as chronic superficial gastritis (Control group) and a total of 118 patients pathologically diagnosed as gastric cancer (Case group) were selected from The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. The level of serum 25-(OH) D₃ was measured by ELISA, and the level of Ca²⁺ was measured by ISE potential method. **Results** The level of 25-(OH) D₃ of case group was significantly lower than that of control group ($t=15.07$, $P=0.000$), but no significance was found in comparison of Ca²⁺ between them ($t=1.109$, $P=0.269$). There was a positive correlation between serum 25-(OH) D₃ concentration and Ca²⁺ in case group ($r=0.706$, $P=0.000$). The difference of 25-(OH) D₃ levels among case groups with different cell differentiation degrees was statistically significant ($F=3.356$, $P=0.038$).When patients had taken gastric operation, the serum level of 25-(OH) D₃ was higher in postoperative group than that in preoperative group ($t=-8.017$, $P=0.000$). However, no statistical significance was found between positive lymph node metastasis group and negative lymph node metastasis group ($t=0.061$, $P=0.952$).**Conclusion** The level of serum 25-(OH) D₃ may be associated with the occurrence and development of gastric cancer, and it is significantly increased after surgery; therefore, the serum 25-(OH) D₃ could be used to monitor gastric carcinoma patients' conditions, prediction and prognosis.**Key words:** Gastric carcinoma; 25-(OH) D₃; Ca²⁺; ELISA

摘要: 目的 探讨血清25-(OH)D₃及钙 (Ca²⁺) 水平与胃癌的关系。**方法** 选取郑州大学第一附属医院经病理确诊为慢性浅表性胃炎 (对照组) 患者63例, 胃癌 (病例组) 患者118例。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定入选对象血清25-(OH)D₃水平, 离子选择性电极 (ISE) 电位法测定入选对象血清Ca²⁺水平。**结果** 病例组外周血25-(OH)D₃水平显著低于对照组 ($t=15.07$, $P=0.000$), 而其血清Ca水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($t=1.109$, $P=0.269$), 病例组内血清25-(OH)D₃水平与Ca²⁺之间呈正相关 ($r=0.706$, $P=0.000$)。外周血25-(OH)D₃水平在不同细胞分化程度的胃癌组间差异有统计学意义 ($F=3.356$, $P=0.038$)。胃癌经手术治疗后, 术后外周血25-(OH) D₃水平高于术前, 差异有统计学意义 ($t=-8.017$, $P=0.000$)。但胃癌淋巴结转移与无淋巴结转移组间血清25-(OH)D₃水平无统计学意义 ($t=0.061$, $P=0.952$)。**结论** 血清 25-(OH)D₃水平可能与胃癌的发生、发展相关, 手术治疗后其水平明显升高, 可用于监测胃癌患者病情变化、预测预后。

关键词: 胃癌; 25-羟基维生素D₃; Ca²⁺; 酶联免疫吸附法**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A

0 引言

胃癌是消化道的恶性肿瘤之一, 其发生是多因素参与、多步骤的复杂病理过程^[1]。当胃黏膜上皮细胞的癌基因、抑癌基因、生长因子、环氧合

酶-2等组成的平衡被破坏时, 导致细胞凋亡信号被抑制, 胃上皮细胞过度增殖而逐渐发展为胃癌。血清25-(OH)D₃不仅是一种类固醇性维生素, 主要参与钙磷的代谢, 且越来越多的证据提示它还是肿瘤的监测指标^[2], 阻碍肿瘤的发展^[3]。流行病学研究结果显示25-(OH)D₃缺乏人群中胃癌的患病率明显增加。在临床工作中, 血清25-(OH)D₃水平及Ca²⁺水平在胃癌中的作用是近年研究的新热点, 但其具体的作用机制有待实验室的进一步研究。本

收稿日期: 2014-05-12; 修回日期: 2014-08-02

作者单位: 450001 郑州, 郑州大学第一附属医院消化科

通信作者: 褚燕君, E-mail: 595056695@qq.com

作者简介: 曾亚菲 (1989-), 女, 硕士, 主要从事消化道肿瘤的研究

研究通过检测血清25-(OH)D₃水平进行临床观察,探讨其与胃癌发生、发展的关系,并预测预后。

1 资料与方法

1.1 研究分组

病例组:随机选取郑州大学第一附属医院2012年8月—2013年11月间住院的胃癌患者118例,其中男76例,年龄21~79岁,平均年龄49岁;女42例,年龄34~78岁,平均年龄46岁,所有患者均为初发胃癌、经术中病理证实且术前无放化疗史。病例组中按细胞分化程度分:高分化组34例,中分化组39例,低分化组45例;按有无淋巴结转移分:淋巴转移组69例,无淋巴转移组49例。对照组:慢性浅表性胃炎患者63例,年龄18~71岁,平均年龄41岁,入选患者均经胃镜检查及病理活检确诊为慢性浅表性胃炎。两组入选对象半年内均未经口服及静脉注射钙剂、维生素D₃治疗。

1.2 样品制备

所有入组患者,均于空腹抽取肘静脉血3 ml,且经抗凝、离心(2 h内3 500 r/min, 5 min),取上清液保存于-70℃冰箱中,以供检查用。

1.3 试剂及方法

ELISA试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司,电解质分析仪购于德国罗氏诊断有限公司。采用酶联免疫法(ELISA)测定所有入组患者的外周血25-(OH)D₃水平,采用离子选择性电极(ISE)电位法测定入选对象血清Ca²⁺水平。

1.4 统计学方法

所有数据均应用SPSS17.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析,双变量相关性用Spearman秩相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,。

2 结果

2.1 血清Ca²⁺测定结果

病例组血清Ca²⁺水平[(2.19±0.13) mmol/L]与对照组[(2.21±0.16) mmol/L]比较,差异无统计学意义($t=1.109$, $P=0.269$),这说明血钙水平在胃癌人群及慢性浅表性胃炎人群间无明显差异。

2.2 血清25-(OH)D₃测定结果

2.2.1 病例组与对照组血清25-(OH)D₃的比较 病例组血清25-(OH)D₃水平[(15.42±4.91) ng/ml]

明显低于对照组[(37.33±14.32) ng/ml],差异有统计学意义($t=15.070$, $P=0.000$),提示高25-(OH)D₃水平可能有效预防胃癌的发生。

2.2.2 不同细胞分化程度胃癌25-(OH)D₃水平比较 经单因素方差分析后发现各不同分化程度组间血清25-(OH)D₃水平的差异有统计学意义($F=3.356$, $P<0.05$),进一步两两比较,高、中分化组血清25-(OH)D₃水平均明显高于低分化组,差异有统计学意义($P<0.05$),而高分化组血清25-(OH)D₃与中分化组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),血清25-(OH)D₃水平与胃癌细胞的分化程度间存在相关性,是可用于判断胃癌恶性程度的一个指标,见表1。

表1 血清25-(OH)D₃水平在胃癌患者临床病理特征间的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

Table1 Comparison of serum 25-(OH)D₃ levels between clinicopathological features of gastric cancer patients(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological features	<i>n</i>	25-(OH)D ₃	<i>F</i> or <i>t</i>	<i>P</i>
Differentiation degree			<i>F</i>	
Well	34	16.31±5.26		
Moderate	39	16.34±4.96	3.356	0.038
Poor	45	13.96±4.31		
Lymph node metastasis			<i>t</i>	
Positive	69	15.45±4.44		
Negative	49	15.39±5.56	0.061	0.952
Surgical treatment			<i>t</i>	
Before treatment	118	15.42±4.91		
After treatment	118	21.75±8.25	-8.017	0.000

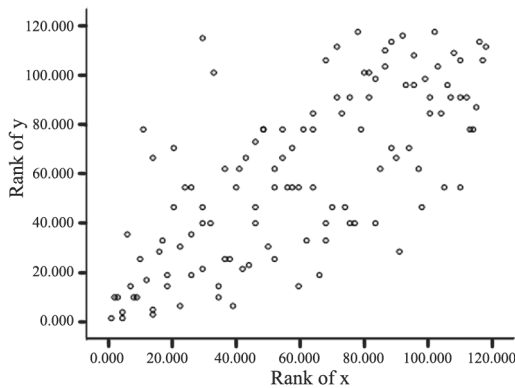
Notes: $P=0.985$, well-differentiation vs. moderate-differentiation; $P=0.034$, well-differentiation vs. poor-differentiation; $P=0.026$, moderate-differentiation vs. poor-differentiation

2.2.3 有无淋巴结转移胃癌25-(OH)D₃水平比较 淋巴结转移阳性组及阴性组间血清25-(OH)D₃差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清25-(OH)D₃水平与淋巴结转移关系不密切,见表1。

2.2.4 胃癌组患者术前及术后血清25-(OH)D₃水平的比较 胃癌患者经手术治疗后,术后血清25-(OH)D₃水平高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1,提示手术治疗可提高血清25-(OH)D₃水平,可能改善胃癌患者的预后。

2.3 病例组血清25-(OH)D₃与血Ca²⁺关系

胃癌患者血清25-(OH)D₃与Ca²⁺秩相关分析,有统计学意义($P=0.000$),相关系数 $r=0.706$,认为胃癌患者的血清25-(OH)D₃与Ca²⁺水平成正相关,随着血清25-(OH)D₃水平的升高,血Ca²⁺浓度也升高,见图1。



x: 25-(OH) D₃; y: Ca²⁺

图1 病例组血清25-(OH)D₃与血Ca²⁺的关系

Figure1 Relationship between serum 25-(OH) D₃ and Ca²⁺ in case group

3 讨论

胃癌是源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，是严重危害人类健康的疾病之一，其发病率和死亡率在所有肿瘤中高居第四位和第二位。近年来，虽然全球胃癌的发病率和死亡率呈逐年下降趋势，但每年仍有90多万新发胃癌病例，其中70多万人死于胃癌^[1,4-6]。目前为止，胃癌仍是我国最常见的恶性肿瘤之一，其发生是多因素长期作用的结果，研究较明确的病因包括HP感染、不当饮食、吸烟及宿主的遗传易感性等。

新近研究发现，维生素D在人体内具有重要抗肿瘤作用，其抗肿瘤作用机制包括：25-(OH) D₃主要是诱导肿瘤细胞周期依赖激酶（CDK）的抑制蛋白p16、p21、p27升高，抑制蛋白进一步抑制细胞周期蛋白CDK复合物的激活，使肿瘤细胞不能通过R点，从而抑制肿瘤细胞周期的进程^[7]。更有研究表明25-(OH) D₃及其类似物具有抗增殖、促分化、免疫调节及抑制正常细胞的坏死、肿瘤细胞的浸润等作用。庄志刚等^[7]的研究发现外周血25-(OH) D₃与乳腺癌关系密切，是预测乳腺癌转移与预后的重要参考指；Finkelmeier等^[8]研究发现血清25-(OH) D₃与肝癌晚期相关，是肝癌不良预后的指标；Kilkinen等^[9]研究表明妇女及年轻人中具有高维生素D水平的人群发生肺癌的风险低；Hong等^[10]的研究发现高水平的循环维生素D降低结直肠癌风险，尤其是近端结肠腺瘤。本研究发现血清25-(OH) D₃在胃癌患者中呈现低水平，且与癌细胞的分化程度相关，高分化组的血清25-(OH) D₃明显高于中、低分化组，但与淋巴结转移无关，提示其可能是胃癌的保护性因素，用于判断胃癌的恶性程度。手术前后25-(OH) D₃的血清学水平亦发

现明显改变，提示其可能改善患者预后，同时是监测术后是否复发或转移的良好指标。而钙在体内以结合状态和游离状态（Ca²⁺）存在，且只有离子钙才具有生理活性，在细胞信号的传递中起着重要作用，如细胞增殖、分化、DNA裂解、凋亡等。因此，胞内血Ca²⁺浓度的变化可能导致凋亡的发生。Swedish AMORIS研究发现高血Ca²⁺可预防结直肠癌^[11]。Galas等^[12]研究证实血钙消耗可预防结肠癌，且与血钙剂量呈正相关，但尚不能证实可预防直肠癌。Kim等^[13]研究发现具有相同敏感钙受体基因型的人群中，低膳食钙的人群发生结直肠癌的风险高于高膳食钙人群。但本研究发现，血清Ca²⁺在胃癌人群及慢性浅表性胃炎人群中的比较无统计学意义，提示其可能与胃癌的发生无直接关系。

阳光及饮食是维生素D的主要来源，其进入血液循环与血浆中的蛋白结合形成维生素D结合蛋白被运送至肝脏，经25-羟化酶作用形成25-(OH) D₃^[14]，因为它在外周血中的水平变化反映维生素D的摄入及转化，所以临床上多以检测外周血中25-(OH) D₃的水平反映维生素D的水平。胃癌患者因胃肠道的分泌、消化、吸收功能均降低，导致维生素D的代谢、吸收障碍，使循环血液中的25-(OH) D₃水平降低，且胃癌患者户外活动减少，接受阳光照射也少，进而导致体内维生素D的摄入减少。本研究发现，胃癌患者血清25-(OH) D₃水平明显低于慢性浅表性胃炎人群，血Ca²⁺水平虽在两类人群间无统计学差异，但胃癌患者中血Ca²⁺水平与25-(OH) D₃间存在正相关关系。因此改善胃癌患者消化道的分泌、消化及吸收功能，并适当增加室外活动，可提高体内的维生素D及血Ca²⁺水平，进而提高机体免疫力，增强其抗肿瘤能力。同时胃癌患者经手术治疗后适当的补充维生素D，可能改善预后，但普通人群补充维生素D后能否减少胃癌发生机率，有待进一步研究。

参考文献：

- [1] Wang JM, Lin SR. Research and new treatment progress of gastric cancer[J]. Wei Chang Bing Xue He Gan Bing Xue Za Zhi, 2012, 21(1): 3-5. [王健敏, 林三仁. 胃癌研究及诊治新进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(1): 3-5.]
- [2] Fu XJ, Chen RC. Clinical significance of seasonal changes of 25-(OH) D in inflammatory bowel disease patients [J]. Fang She Mian Yi Xue Za Zhi, 2013, 26(3): 362-4. [傅晓娟, 陈如昌. 炎症性肠病患者25-羟基维生素D季节变化的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3): 362-4.]

- [3] Yamana K, Saito H, Takenouchi K, *et al.* Vitamin D and cancer[J]. *Clini Calcium*, 2006, 16(7): 1147-53.
- [4] Xue M, Fang Y, Sun G, *et al.* IGFBP3, a transcriptional target of homeobox D10, is correlated with the prognosis of gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81423.
- [5] Miao YE, Wang J, Wang WB. Expression of vitamin D receptor in gastric carcinoma and normal mucosa adjacent to carcinoma[J]. *Shandong Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2012, 50(2): 74-7. [缪玉娥, 王珏, 王潍博. 胃癌及其癌旁黏膜中维生素D受体的表达[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2012, 50(2): 74-7.]
- [6] Shi X, Li X, Chen L, *et al.* Analysis of somatostatin receptors and somatostatin promoter methylation in human gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1794-8.
- [7] Zhuang ZG, Yu JM, Jiang BQ, *et al.* Measurement and clinical significance of serum 25-(OH)D in breast cancer patients[J]. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2010, 26(2):244-6. [庄志刚, 余剑敏, 蒋蓓琦, 等. 乳腺癌患者外周血25-羟基维生素D测定及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(2): 244-6.]
- [8] Finkelmeier F, Kronenberger B, Köberle V, *et al.* Severe 25-hydroxyvitamin D deficiency identifies a poor prognosis in patients hepatocellular carcinoma a prospective cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1204-12.
- [9] Kilkinen 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): 3274-8.
- [10] Hong SN, Kim JH, Choe WH, *et al.* Circulating vitamin D and colorectal adenoma in asymptomatic average-risk individuals who underwent first screening colonoscopy: a case-control study[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(3): 753-63.
- [11] Wulaningsih W, Michaelsson K, Garmo H, *et al.* Serum calcium and risk of gastrointestinal cancer in the Swedish AMORIS study[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13(1): 663.
- [12] Galas A, Augustyniak M, Sochacka-Tatara E. Does dietary calcium interact fiber against colorectal cancer? A case-control study in Central Europe[J]. *Nutr J*, 2013, 12: 134.
- [13] Kim KZ, Shin A, Kim J, *et al.* Association between CASR polymorphisms, calcium intake, and colorectal cancer risk[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59628.
- [14] Xie BJ, Zheng CM, Peng JR. Clinical significance of peripheral 25-(OH)D measuring in gastrointestinal cancer patients[J]. *Hebei Yi Yao*, 2011, 33(24): 3711-2. [谢宝江, 郑晨旻, 彭吉润. 消化道恶性肿瘤患者外周血25-羟基维生素D测定的临床意义[J]. *河北医药*, 2011, 33(24): 3711-2.]

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]