



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.013

• 论著 •

血清维生素水平与肺癌患病风险的关系研究

祁春艳 齐晓光

〔摘要〕 **目的** 探讨血清维生素水平与肺癌患病风险之间的关系。**方法** 纳入肺癌患者 222 例作为肺癌组,选取同期住院健康体检人群 62 例作为对照组,比较两组受试者 9 种血清维生素水平。将两组比较差异有统计学意义的指标纳入多因素 *logistic* 回归分析探讨肺癌患病风险的相关因素,构建肺癌患病风险预测模型,并采用受试者工作特征 (*ROC*) 曲线进行风险预测效能评估。**结果** 肺癌组受试者血清维生素 B₁、维生素 B₂ 及维生素 D 水平低于对照组,血清维生素 B₉、维生素 B₁₂ 及维生素 E 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,维生素 D 是肺癌患病风险的保护性因素 ($P < 0.001$),而维生素 B₁₂ 和维生素 E 是肺癌患病风险的危险因素 ($P < 0.05$)。肺癌患病风险预测模型评分 = 维生素 B₁₂ (pg/ml) $\times 1.458$ + 维生素 D (nmol/L) $\times (-1.106)$ + 维生素 E ($\mu\text{g/ml}$) $\times 0.819$ 。*ROC* 曲线分析结果显示,维生素 B₁₂、维生素 D 及维生素 E 预测肺癌患病风险的 *ROC* 曲线下面积 (*AUC*) 分别为 0.820、0.784、0.748,三者联合预测的 *AUC* 为 0.855。**结论** 血清维生素水平在肺癌患者及健康人群中存在差异,其中维生素 B₁₂、维生素 E、维生素 D 是肺癌患病的独立风险预测因素,基于血清维生素水平构建的肺癌患病风险预测模型值得进一步在大规模人群中验证及推广。

〔关键词〕 肺癌; 维生素水平; 患病风险

〔中图分类号〕 R734.2

〔文献标识码〕 A

Study on relationship between serum vitamin level and risk of lung cancer Qi Chunyan*, Qi Xiaoguang. * Department of Special Ward, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the relationship between serum level of vitamins and risk of lung cancer. **Methods** A total of 222 patients with lung cancer (lung cancer patients group) and 62 healthy people (control group) were included. Serum level of vitamins were compared between the two groups. Indexes with significant differences between the two groups were included in multivariate *logistic* regression analysis to explore relevant factors of lung cancer, and a risk prediction model for lung cancer was established. In addition, receiver operating characteristic (*ROC*) curve was used to evaluate effectiveness of risk prediction for lung cancer. **Results** Serum levels of vitamin B₁, vitamin B₂ and vitamin D in lung cancer group were lower than those in control group, serum levels of vitamin B₉, vitamin B₁₂ and vitamin E in lung cancer group were higher than those in control group ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that vitamin D was a protective factor for the risk prediction of lung cancer ($P < 0.001$). While vitamin B₁₂ and vitamin E were risk factors for lung cancer ($P < 0.05$). Risk prediction of lung cancer model score = vitamin B₁₂ (pg/ml) $\times 1.458$ + vitamin D (nmol/L) $\times (-1.106)$ + vitamin E ($\mu\text{g/ml}$) $\times 0.819$. *ROC* curve analysis showed that the areas under *ROC* curve (*AUC*) of vitamin B₁₂, vitamin D and vitamin E were 0.820, 0.784 and 0.748 respectively. *AUC* of the above three indexes combined was 0.855. **Conclusion** There are differences of serum level of vitamins between lung cancer patients and healthy people, vitamin B₁₂, vitamin E and vitamin D are independent risk prediction factors for lung cancer. Further validation of the model for lung cancer risk prediction based on serum vitamin levels is warranted in large populations.

〔Key words〕 Lung cancer; Serum vitamin blood concentration; Risk of disease

肺癌作为目前最常见的肿瘤之一,其高发病率、高死亡率等引起诸多学者关注,尽管随着新型化疗药物

的研发及靶向治疗、免疫治疗等的应用对改善肺癌的总生存起到非常积极的作用,但未来医学的趋势是治疗与预防并重,因此近年来关于肺癌预防方面的工作亦尤为重要。近年来,维生素水平与肿瘤发生的关系成为临床关注的焦点问题之一^[1]。既往研究结果显示,摄入相对较多的维生素 B 可降低子宫内膜癌及卵

作者单位:100853 北京,解放军总医院第二医学中心国宾一科 (祁春艳);解放军总医院第一医学中心肿瘤内科 (齐晓光)

通讯作者:齐晓光, E-mail: qxg2010@163.com

巢肿瘤的发病风险^[2],较高的血清维生素 D 水平对结肠癌、甲状腺肿瘤、胃癌等肿瘤的发生有一定预防作用^[3-7],提示血清维生素水平与肿瘤患病风险密切相关,研究患者维生素水平对于肿瘤的预防具有重要意义。然而,既往研究主要集中在对单一血清维生素 D 水平与肿瘤发病或预后相关的研究,临床仍有部分肺癌患者具有较高的血清维生素 D 水平,提示单纯依靠维生素 D 水平并不能完全预测某个个体肺癌患病风险。这其中一个重要的原因可能在于维生素 D 在肺癌预防中的作用可能受其他血清维生素的相互作用。基于此,本研究采用我院营养科相关检测平台优势,同时平行检测血清 9 种维生素水平,分析并比较肺癌患者与健康对照人群血清维生素水平的差异,从而探索血清维生素水平与肺癌患病的相关风险。

对象与方法

1. 对象:2016 年 1 月~2018 年 1 月于我院就诊的早期肺癌[术后美国癌症联合委员会(AJCC)分期为 I~II 期]患者 222 例作为肺癌组,其中男 116 例,女 106 例,年龄 35~80 岁,平均年龄(55.2±6.5)岁。肺癌的诊断和分期符合 2017 版美国国立综合癌症网络肺癌诊断标准。肺癌组纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)实体肿瘤诊断符合病理学诊断;(3)检测外周血维生素水平前半年内无任何肿瘤治疗(包括放疗、化疗、中药等抗肿瘤治疗);(4)化疗前美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 0~2 分。肺癌组排除标准:(1)合并代谢紊乱性疾病(包括糖尿病、代谢综合征等)、中-重度营养不良;(2)肿瘤终末期;(3)合并遗传性或代谢性肝病;(4)基线检测前半年内口服或静脉应用维生素制剂;(5)进展期或晚期肺癌患者(AJCC 分期为 III~IV 期)。选择同期于我院住院的健康体检者 62 例作为对照组,其中男 33 例,女 29 例,年龄 25~78 岁,平均年龄(56.7±7.1)岁。对照组纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)BMI 为 15~25 kg/m²;(3)经胸部 CT

检查无肺部结节病或肺部磨玻璃结节影;(4)无高血压病、糖尿病、先天性维生素代谢异常、其他肿瘤病史;(5)近半年内无外源性补充维生素病史。所有受试者均知情同意。

2. 方法:于清晨 6 时~8 时采用真空采血系统分别抽取两组受试者的空腹静脉血 4 ml,采集后统一送至我院营养科实验室进行检测,应用电化学法(设备型号 LK3000VI)检测维生素 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、维生素 D、维生素 E 水平,每个样品均检测 3 次取平均值,最后记录检测结果。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。将两组比较差异有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析探讨肺癌患病风险的相关因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线进行风险预测效能评估。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般资料比较:两组受试者性别、年龄、吸烟史、家族史、饮食及运动等方面比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2. 两组受试者血清维生素水平比较:肺癌组受试者血清维生素 B₁、维生素 B₂ 及维生素 D 水平低于对照组,血清维生素 B₉、维生素 B₁₂ 及维生素 E 水平高于对照组(*P*<0.05),而两组受试者血清维生素 A、血清维生素 B₆ 及维生素 C 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

3. 血清维生素水平与肺癌患病风险的多因素分析:Logistic 回归分析结果显示,维生素 D 是肺癌患病风险的保护性因素(*P*<0.001),维生素 D 每增加 1 个标准差,肺癌患病概率预测减少 66.9%;而维生素 B₁₂ 和维生素 E 是肺癌患病风险的危险因素(*P*<0.05),维

表 1 两组受试者一般资料比较(例)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄		吸烟史	家族史	民族		规律锻炼
			≥65 岁	<65 岁			汉族	非汉族	
肺癌组	222	116/106	125 (56.3)	97 (43.7)	194 (87.4)	25 (11.3)	201 (90.5)	21 (9.5)	72 (33.9)
对照组	62	33/29	36 (58.1)	26 (41.9)	40 (64.5)	10 (16.1)	51 (82.3)	9 (14.5)	21 (66.1)
χ ² 值		0.018	0.061		3.700	1.063	1.525		0.046
P 值		0.890	0.810		0.05	0.303	0.217		0.831

组别	例数	每周日照时间			水果摄入			饮食均衡
		偶尔	很少	经常	偶尔	很少	经常	
肺癌组	222	18 (8.1)	159 (71.6)	45 (20.3)	13 (5.9)	70 (31.5)	139 (62.6)	188 (84.7)
对照组	62	7 (11.3)	38 (61.3)	17 (27.4)	8 (12.9)	17 (27.4)	37 (59.7)	34 (54.8)
χ ² 值		2.438			3.590			0.434
P 值		0.296			0.166			0.510

表 2 两组受试者血清维生素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	维生素 A ($\mu\text{mol/L}$)	维生素 B ₁ (nmol/L)	维生素 B ₂ ($\mu\text{g/L}$)	维生素 B ₆ (nmol/L)	维生素 B ₉ (nmol/L)	维生素 B ₁₂ (pg/ml)	维生素 C ($\mu\text{mol/L}$)	维生素 D (nmol/L)	维生素 E ($\mu\text{g/mL}$)
肺癌组	222	0.86 $\pm$ 0.43	90.99 $\pm$ 14.18	4.06 $\pm$ 1.50	36.91 $\pm$ 6.51	23.00 $\pm$ 4.92	422.88 $\pm$ 93.65	42.18 $\pm$ 5.46	33.66 $\pm$ 10.44	11.32 $\pm$ 0.63
对照组	62	0.97 $\pm$ 0.37	98.33 $\pm$ 17.60	5.46 $\pm$ 2.53	35.28 $\pm$ 7.90	19.87 $\pm$ 4.85	346.55 $\pm$ 65.92	42.23 $\pm$ 4.22	49.22 $\pm$ 17.03	11.06 $\pm$ 0.30
<i>t</i> 值		1.544	2.953	4.877	1.435	3.787	5.046	0.054	7.885	2.611
<i>P</i> 值		0.124	0.003	<0.001	0.153	<0.001	<0.001	0.957	<0.001	0.010

生素 B₁₂ 每增加 1 个标准差,肺癌患病概率预测增加 3.299 倍;维生素 E 每增加 1 个标准差,肺癌患病概率预测增加 1.267 倍。见表 3。

表 3 血清维生素水平与肺癌患病风险的多因素 logistic 回归分析结果

指标	β 值	<i>S. E.</i>	Wald 值	OR(95% CI)	<i>P</i> 值
维生素 B ₁	-0.289	0.257	1.260	0.749(0.453 ~ 1.240)	0.262
维生素 B ₂	-0.327	0.208	2.482	0.721(0.480 ~ 1.083)	0.115
维生素 B ₉	0.317	0.282	1.264	1.373(0.790 ~ 2.388)	0.261
维生素 B ₁₂	1.458	0.376	15.014	4.299(2.056 ~ 8.989)	<0.001
维生素 D	-1.106	0.266	17.262	0.331(0.196 ~ 0.557)	<0.001
维生素 E	0.819	0.402	4.136	2.267(1.030 ~ 4.990)	0.042

4. 肺癌患病风险预测模型的建立:根据多因素 logistic 回归分析结果,考虑血清维生素水平之间的综合作用,构建肺癌患病风险预测模型,公式如下:模型评分 = 维生素 B₁₂(pg/ml) $\times$ 1.458 + 维生素 D(nmol/L) $\times$ (-1.106) + 维生素 E($\mu\text{g/ml}$) $\times$ 0.819。

5. 肺癌患病风险的预测效能:为进一步验证预测模型的准确性,采用 ROC 曲线分别对预测模型中的血清维生素水平进行预测效能分析,结果显示,维生素 B₁₂、维生素 D 及维生素 E 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.820、0.784、0.748,均具有较好的预测效能。三者联合预测的 AUC 为 0.855。见表 4。

表 4 肺癌患病风险预测效能的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	标准误	95% CI	<i>P</i> 值
维生素 B ₁₂	0.820	0.029	0.763 ~ 0.878	<0.001
维生素 D	0.784	0.036	0.713 ~ 0.855	<0.001
维生素 E	0.748	0.029	0.691 ~ 0.805	<0.001
三者联合	0.855	0.028	0.800 ~ 0.911	<0.001

讨 论

本研究的重要发现之一在于提示维生素 B₁₂、维生素 D 和维生素 E 是肺癌患病风险的独立预测因素,维生素 D 是肺癌患病风险的保护因素。Zhang 等^[8] 在一项 Meta 分析中共纳入 12 项研究(9 项前瞻性队列研究和 3 项嵌套病例对照研究)、288 778 例受试者,评估血清维生素 D 水平和膳食维生素 D 摄入量与肺癌患病风险的关系,结果显示,相对于低血清维生素 D 水平,人

群中高血清维生素 D 与肺癌患病风险呈负相关,与本研究结果一致。另外一项来自日本公共卫生中心的前瞻性队列研究评估了肿瘤诊断前血清维生素 D 水平与总体及部位特异性肿瘤患病风险之间的关系,显示血清中较高的维生素 D 水平与较低的肝脏肿瘤患病风险相关,这项研究在一定程度上提示较高的血清维生素 D 对于特定肿瘤具有保护作用^[9]。血清维生素 D 水平与结肠癌、乳腺肿瘤等患病风险的研究结果亦提示,较高的血清维生素 D 水平可在一定程度上减少这些肿瘤的患病风险^[10-12],均与我们的研究结果一致。

然而,Tao 等^[13] 在一项随机双盲对照研究中,纳入 36 382 例年龄为 50 ~ 79 岁的绝经后女性进行研究,给予外源性补充维生素 D,并随访干预人群的肺癌患病风险,采用比例危险回归模型,评估外源性补充维生素 D 与肺癌患病风险的关系,结果显示外源性补充钙和维生素 D 并未降低绝经后女性的肺癌发病率,但研究者也指出,在该临床探索性分析中发现,试验开始时现有吸烟者中钙和镁的基线摄入量对肺癌的影响存在交互作用,因此当前结论需要进一步研究证实;另外该研究纳入人群为绝经后女性,未能涵盖总体人群的特征,而人群选择的不同对于肺癌患病风险结局具有重要影响,这也可能是与我们研究结论不一致的原因。

本研究亦同时发现,维生素 B₁₂ 和维生素 E 是肺癌患病风险的危险因素。Brasky 等^[14] 探讨服用维生素制剂和生活方式的队列研究从 2000 年 10 月 ~ 2002 年 12 月共招募了 77 118 例年龄为 50 ~ 76 岁的受试者,分析长期服用维生素 B 与肺癌患病风险之间的关系,结果提示,长期服用维生素 B 对肺癌发生并无预防作用。该研究与本研究结果一致,其可能原因在于,在吸烟患者中具有更高的血清维生素 B₆、维生素 B₁₂ 水平,提示维生素 B₁₂ 可能与吸烟在肺癌的患病风险中存在协同作用。

总之,本研究初步提示,血清维生素 D 水平与肺癌患病风险呈负相关,而血清维生素 B₁₂、维生素 E 水平是肺癌患病风险的危险因素,基于血清维生素水平构建的肺癌患病风险预测模型显示出良好的预测效能,但限于该研究为单中心病例-对照研究,尚需多中心前瞻性研究进一步证实。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.014

· 论著 ·

意义未明特发性血细胞减少症 26 例的实验室检查特点及转归

成圆圆 张丽君 洪俊 李雯 叶柏新 高清平 王琮玉

【摘要】 目的 探讨意义未明特发性血细胞减少症(ICUS)的实验室检查特点及转归。**方法** 对 26 例 ICUS 患者的血常规、骨髓细胞学检查、染色体核型及基因测序结果进行分析。**结果** 26 例患者中,血细胞三系减低 14 例(53.8%),两系减低 10 例(38.5%),一系减低 2 例(7.7%)。26 例患者的血红蛋白水平均降低。骨髓细胞学检查结果显示,17 例可见病态造血,3 例可见环形铁粒幼红细胞(均 <15%)。26 例 ICUS 患者治疗后基本治愈 6 例(23.1%),部分缓解 13 例(50.0%),无效 7 例(26.9%)。2 例患者最终由 ICUS 转归为白血病,其中 1 例最终转归为急性粒-单核细胞白血病,另一例首先转归为骨髓增生异常综合征(MDS),再转归为急性粒-单核细胞白血病。**结论** 部分 ICUS 可能最终进展为 MDS、白血病等,而骨髓细胞学检查、染色体核型分析及基因测序等对 ICUS 的诊断具有重要意义。

【关键词】 意义未明特发性血细胞减少症; 骨髓增生异常综合征; 白血病; 骨髓细胞学检查; 染色体核型分析; 基因测序

【中图分类号】 R559

【文献标识码】 A

意义未明特发性血细胞减少症(ICUS)为一类不明确病因、暂无法归类的全血细胞减少症,其诊断需要完善充分的血液学和非血液学系统检查,以排除骨髓

增生异常综合征(MDS)、再生障碍性贫血(AA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、自身免疫性疾病及肿瘤等血液和非血液系统疾病所导致的血细胞减少。本研究通过观察我院 26 例 ICUS 患者的血常规、流式免疫分型及骨髓细胞学检查结果,试图对 ICUS 的骨髓细胞组成特性及患者预后进行分析。

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院血液科(成圆圆、张丽君、李雯、叶柏新、高清平、王琮玉),检验科(洪俊)

通讯作者:王琮玉,E-mail:wangqiongyu@whu.edu.cn

参 考 文 献

- [1] 祁春艳,齐晓光,蔡少华.血清维生素水平与肺腺癌转移的相关性[J].临床内科杂志,2019,36(9):605-607.
- [2] Arthur RS, Kirsh VA, Rohan TE, et al. Dietary B-Vitamin Intake and Risk of Breast, Endometrial, Ovarian and Colorectal Cancer among Canadians[J]. Nutr Cancer, 2019, 71(7):1067-1077.
- [3] Jain A, Tiwari A, Verma A, et al. Vitamins for Cancer Prevention and Treatment: An Insight[J]. Curr Mol Med, 2017, 17(5):321-340.
- [4] Markotic A, Langer S, Kelava T, et al. Higher Post-Operative Serum Vitamin D Level is Associated with Better Survival Outcome in Colorectal Cancer Patients[J]. Nutr Cancer, 2019, 71(7):1078-1085.
- [5] Dou R, Ng K, Giovannucci EL, et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence[J]. Br J Nutr, 2016, 115(9):1643-1660.
- [6] Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, et al. Vitamin? D in thyroid tumorigenesis and development[J]. Prog Histochem Cytochem, 2013, 48(2):65-98.
- [7] 周小戈,周思君,杨戈戈.慢性肾脏病患者维生素 D 水平与结肠癌的相关性研究[J].临床内科杂志,2019,36(1):47-49.
- [8] Zhang L, Wang S, Che X, et al. Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1):299-305.
- [9] Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D

- concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group[J]. BMJ, 2018, 3(7):k671.
- [10] Pan Z, Chen M, Hu X, et al. Associations between VDR gene polymorphisms and colorectal cancer susceptibility: an updated meta-analysis based on 39 case-control studies [J]. Oncotarget, 2018, 9(16):13068-13076.
- [11] Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, et al. Vitamin D and Cancer Risk and Mortality: State of the Science, Gaps, and Challenges[J]. Epidemiol Rev, 2017, 39(1):28-48.
- [12] de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, et al. Vitamin D: And its role in breast cancer[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(8):423-427.
- [13] Tao MH, Dai Q, Chen S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and lung cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative[J]. Lung Cancer, 2017, 110(8):42-47.
- [14] Brasky TM, White E, Chen CL. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(30):3440-3448.

(收稿日期:2020-03-18)

(本文编辑:周三凤)