

· 论 著 ·

血清同型半胱氨酸联合维生素 D 检测在肺癌化疗疗效评估中的作用

吴金锁¹, 田丽丽¹, 樊利和¹, 赵慧英¹, 闫全志¹, 温珍平², 王宏伟³

1. 内蒙古自治区肿瘤医院检验科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古自治区肿瘤医院肿瘤科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 3. 内蒙古自治区肿瘤医院药剂科, 内蒙古 呼和浩特 010020

摘要: **目的** 探讨同型半胱氨酸(Hcy)联合维生素 D(VD)检测对评估肺癌化疗疗效的作用。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月肺癌接受含铂类药物方案化疗的患者 68 例作为观察组,并选择同期在体检中心体检的正常者 59 例作为对照组,分别检测观察组患者化疗前、化疗后以及对照组的 Hcy、VD 水平,评价观察组化疗 4 个周期后的疗效,并将观察组患者按照化疗疗效分为有效组和无效组,比较化疗前后 Hcy、VD 水平。**结果** 化疗前,观察组 Hcy 水平高于对照组[(21.3 ± 3.9) μmol/L vs (16.8 ± 5.3) μmol/L, $P < 0.01$], VD 水平低于对照组[(24.7 ± 17.8) nmol/L vs (31.2 ± 12.8) nmol/L, $P < 0.05$]。回溯化疗前数据,有效组与无效组 Hcy 与 VD 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);化疗后与化疗前比,有效组 Hcy 水平降低,VD 水平升高($P < 0.05$);而无效组化疗前后 Hcy 与 VD 水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。生存期 ≥ 12 个月的患者 Hcy 下降差值,VD 升高差值优于生存期 < 12 个月的患者,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** Hcy 与 VD 对于肺癌患者诊断具有一定指示作用,Hcy 与 VD 两种指标或可作为化疗疗效及评估预后的重要指标。

关键词: 肺癌; 同型半胱氨酸; 维生素 D; 化疗; 预后

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1038-04

The role of serum homocysteine combined with vitamin D in evaluating the chemotherapy efficacy for lung cancer

WU Jin-suo*, TIAN Li-li, FAN Li-he, ZHAO Hui-ying, YAN Quan-zhi, WEN Zhen-ping, WANG Hong-wei

* Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Huhhot, Inner Mongolia 010020, China

Corresponding author: WANG Hong-wei, E-mail: rmjinsuo@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of homocysteine (Hcy) combined with vitamin D (VD) on the evaluation of chemotherapy efficacy for lung cancer. **Methods** From January 2014 to December 2016, 68 patients with lung cancer receiving chemotherapy with molybdenum-containing drugs were selected as the observation group, and 59 subjects receiving physical examination in the physical examination center were selected as the control group. The levels of Hcy and VD in the observation group were measured before and after chemotherapy and measured in the control group. The curative efficacy of the observation group after 4 cycles of chemotherapy was evaluated, and the patients in the observation group were divided into effective group and ineffective group according to the efficacy of chemotherapy. **Results** Before chemotherapy, the Hcy value of the observation group was higher than that of the control group[(21.3 ± 3.9) μmol/L vs (16.8 ± 5.3) μmol/L, $P < 0.01$], and the VD concentration was lower than that of the control group[(24.7 ± 17.8) nmol/L vs (31.2 ± 12.8) nmol/L, $P < 0.05$]. Reviewing pre-chemotherapy data, there was no significant difference in Hcy and VD between the effective group and the ineffective group after chemotherapy($P > 0.05$). Compared with before chemotherapy, the Hcy value decreased, and the VD value increased in the effective group($P < 0.05$), but there was no significant difference in Hcy and VD before and after chemotherapy in the ineffective group ($P > 0.05$). The difference of Hcy decrease and the difference of VD increase in patients with survival period ≥ 12 months were better than those with survival period < 12 months($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusions** Hcy and VD values have a certain role in the diagnosis of lung cancer patients. At the same time, Hcy and VD can be used as important indicators for evaluating chemotherapy efficacy and

prognosis.

Key words: Lung cancer; Homocysteine; Vitamin D; Chemotherapy; Prognosis

Fund program: National Science and Technology Support Program (2015BAI32H00)

肺癌是目前全球最常见的恶性肿瘤之一,且已成为病死率最高的恶性肿瘤。这一类恶性肿瘤发病隐匿,早期检出率低,多数患者在确诊时已经是中晚期,失去了手术的最佳机会^[1]。化疗是治疗晚期肺癌的重要手段之一,含铂类药物已经成为晚期肿瘤患者一种有效的治疗方法^[2]。因此及时有效的评估化疗疗效及生存期尤为重要。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,在体内由蛋氨酸脱甲基而成,并且 Hcy 与肿瘤的增殖、浸润、转移密切相关^[3-4]。近年来,许多学者认为维生素 D(VD)与肿瘤患病及其死亡风险之间存在一定的关系^[5-6]。因此,本文探讨血清 Hcy 与 VD 浓度与肺癌患者化疗效果之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月前来我院治疗的肺癌远处转移及拒绝手术的患者 68 例作为观察组,按照病理特征分布,肺腺癌 25 例,肺鳞癌 28 例,小细胞肺癌 15 例;男 40 例,女 28 例;年龄(51.2 ± 10.7)岁。并选取同期来我院体检的正常者 59 例作为对照组,男 19 例,女 40 例;年龄(45.5 ± 16.0)岁。两组研究对象年龄、性别一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,具体分布见表 1。

表 1 观察组及对照组的一般情况 (例)

组别	例数	年龄		性别		饮酒史	吸烟史
		≥60 岁	<60 岁	男	女		
对照组	59	24	35	40	19	21	20
观察组	68	39	29	40	28	28	33
χ^2 值		3.514		1.091		0.416	2.781
P 值		0.061		0.290		0.519	0.095

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)经临床症状和体征、影像学检查、细胞学及病理结果等确诊为肺癌者;(2)3 个月内未服用激素类药物及免疫抑制剂;(3)预计生存期大于 3 个月。排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤者;(2)高血压(包括原发性和继发性),诊断标准:收缩压 ≥ 18.66 kPa(140 mm Hg)和(或)舒张压 ≥ 12.00 kPa(90 mm Hg);(3)心血管系统病变;(4)外源性补充叶酸和维生素 B12;(5)合并全身免疫性疾病及血液系统疾病;(6)合并神经系统疾病。

1.3 研究方法 观察组腺癌患者均采用顺铂

75 mg/m² + 培美曲塞 600 mg/m² 的化疗方案;鳞癌患者采用顺铂 75 mg/m² + 吉西他滨 1 000 mg/m² 的化疗方案;小细胞癌患者采用顺铂 75 mg/m² + 依托泊苷 100 mg/m² 的化疗方案,化疗四个周期后对每例患者进行全身评估。分别采集观察组患者化疗前、化疗后以及对照组的空腹静脉血 5 ml,1 h 内离心取血清,保存在 -80 °C 冰箱待测。使用北京九强公司试剂采用循环酶法检测血清 Hcy 水平;VD 测定:使用罗氏公司配套试剂,采用电化学发光法测定 VD 水平。

1.4 疗效评定 所有患者化疗后进行影像检测,按照肿瘤长径总和是否缩小 30% 分别分为有效组和无效组。随访时间从化疗结束至死亡、失访或随访结束,随访时间持续 24 个月。并将患者分为生存期 < 12 个月和 ≥ 12 个月两组,比较其 Hcy 和维生素 D 水平的变化。

1.5 统计学处理 将所有数据经 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验和配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的血清 Hcy 与 VD 水平变化 与对照组相比,化疗前观察组患者的 Hcy 值升高,VD 浓度降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 治疗效果 根据 1.4 节疗效评定,化疗有效 40 例(有效组),无效 28 例(无效组),对比两组 Hcy 和维生素 D 水平。有效组与无效组化疗前 Hcy 与 VD 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);化疗后,有效组 Hcy 水平降低,VD 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而无效组化疗前后 Hcy 与 VD 水平无统计学差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 不同生存时间肺癌患者 Hcy、VD 水平变化差值

表 2 观察组和对照组的血清 Hcy 与 VD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy(μmol/L)	VD(nmol/L)
对照组	59	16.8 ± 5.3	31.2 ± 12.8
观察组	68	21.3 ± 3.9	24.7 ± 17.8
t 值		17.780	18.270
P 值		0.002	0.033

注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。

表 3 化疗前后血清 Hcy 与 VD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)		VD (nmol/L)	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
有效组	40	20.9 \pm 3.6	16.7 \pm 5.2 ^a	23.6 \pm 18.5	41.1 \pm 19.3 ^a
无效组	28	21.7 \pm 4.1	19.7 \pm 6.2	25.8 \pm 15.3	31.5 \pm 19.8
<i>t</i> 值		1.106	8.690	1.002	19.290
<i>P</i> 值		0.130	0.020	0.118	0.002

注:与本组化疗前比较,^a*P* < 0.05。

表 4 不同生存时间患者化疗后与化疗前 Hcy、VD 水平差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

生存时间	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$) ^a	VD (nmol/L) ^a
≥12 个月	32	-4.6 \pm 2.9	17.3 \pm 5.7
<12 个月	36	-1.9 \pm 1.8	6.2 \pm 2.1
<i>t</i> 值		2.287	17.419
<i>P</i> 值		0.020	0.006

注:^a表示为化疗后减化疗前的差值。

比较 生存期 ≥12 个月的患者 Hcy 下降差值,VD 升高差值优于生存期 <12 个月的患者,差异有统计学意义 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 4。

3 讨论

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一,近年来,肺癌的发病率和病死率逐年上升。非小细胞肺癌 5 年生存率仅为 15%,而小细胞肺癌 2 年生存率仅为 1%。在确诊的肺癌中,大约只有 20% ~ 30% 的患者可以手术治疗,化疗是晚期肺癌主要的治疗方法,目前临床上常用的化疗方案是以铂类药物为基础的联合化疗^[7]。

国内外研究表明,Hcy 的升高与癌症的发生有一定关系^[8-10]。Hcy 是一种含硫基的非必需氨基酸,是甲硫氨酸在 ATP、甲基转移酶作用下产生的。人体内 Hcy 的代谢方式主要有三种:(1)当体内蛋白不足时,主要通过甲基化途径代谢;在肝脏代谢时,甲基供体是甜菜碱;在其他组织代谢时,由 5-甲基四氢叶酸作为甲基供体。(2)当甲基化途径饱和或半胱氨酸不足的情况下,则通过转硫化途径代谢。该途径只有在肝脏、肾脏、小肠和胰腺里才可进行。(3)极少量 Hcy 被释放到细胞外基质中,该代谢方式与血浆中 Hcy 水平的高低极其相关,对体内 Hcy 的代谢情况有一定的反映^[11]。

VD 是人体必需维生素,是经肠道吸收、皮肤合成的类固醇衍生物,其在调节免疫功能方面发挥着重要作用,可调节多种细胞的生长与分化^[12]。大量的研究证实 VD 关于 EGFR 突变型肺癌的细胞和动物试验证实高 VD₃ 摄入能增加血清中 25(OH)D₃ 水平,并且能明显抑制肿瘤生长^[13]。在中国人群中研究证实,低血清 VD 水平是非小细胞肺癌的高风险因

素,尤其是晚期肺癌^[14]。有文献表明,血清 VD 水平每上升 10 nmol/L,肺癌风险降低 5%,但是这种负相关是非线性的^[15]。

本研究在前人研究基础上,提出采用血清 Hcy 以及 VD 来判断晚期肺癌患者的化疗效果,测定了 68 例观察组患者化疗前、化疗后以及 59 例对照组的血清 Hcy 和 VD 水平,并根据客观疗效判定标准评价化疗疗效,将观察组患者按照化疗疗效分别分为有效组和无效组。结果显示,化疗前,观察组 Hcy 水平高于对照组,VD 水平低于对照组。化疗后,有效组与无效组 Hcy 与 VD 水平差异无统计学意义;化疗后,有效组 Hcy 水平降低,VD 水平升高,差异有统计学意义;而无效组化疗前后 Hcy 与 VD 水平变化无统计学差异。生存期 ≥12 个月的患者 Hcy 下降程度,VD 升高程度优于生存期 <12 个月的患者,差异有统计学意义。由于 Hcy 代谢过程需要叶酸和维生素 B₁₂ 的参与,若体内缺乏这些物质,会引起甲基化途径代谢受阻,损害 DNA 甲基化与修复作用,能激活体内的原癌基因,又由于 Hcy 硫内脂的毒性造成细胞增殖性改变,出现鳞状上皮化增生等,最终导致肿瘤的发生^[16]。Hcy 的升高,使得体内的氧化应激能力降低,导致组织细胞氧化损伤增加,进一步促进肿瘤的进展^[17]。

肺癌患者在治疗过程中由于激素等化疗药物的应用,体育锻炼的减少,饮食结构的改变,理论上 VD 应当降低,但本研究发现,肺癌患者在接受系统化疗后 VD 的水平反而有所改善,且有效组的改善效果更佳明显,基本达到正常值的水平,这与不少相关的研究结果一致。Holick^[18] 在研究中分析,1,25-(OH)₂D₃ 在杀灭肿瘤细胞的同时启动自溶系统,在疾病的初期 1,25-(OH)₂D₃ 的消耗较多,而随着疾病的缓解,降低了 1,25-(OH)₂D₃ 的消耗。

综上所述,血清 Hcy 与 VD 对于肺癌患者诊断具有一定指示作用,同时,Hcy 与 VD 两种指标或可作为化疗疗效及评估预后的重要指标。

参考文献

- [1] 邵为朋,王晓伟,刘德若. 小细胞肺癌目前治疗的策略与未来方向[J]. 中国肺癌杂志,2017,20(6):421-426.
- [2] 梁岚,陈维领,周向东. 精准医疗背景下化疗在 III B/IV 期非小细胞肺癌治疗中的作用[J]. 中国临床研究,2018,31(8):119-121.
- [3] 郁舒靓,韩俊庆,韩明勇,等. 恶性肿瘤患者凝血指标的临床分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(8):2048-2051.
- [4] 黄慧. 恶性肿瘤患者血清同型半胱氨酸的变化[J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(5):1116-1117,1119.

- 2015,44(26):3709-3711.
- [2] Price CC, Tanner JJ, Schmalfluss IM, et al. Dissociating statistically-determined alzheimer's disease/vascular dementia neuropsychological syndromes using white and gray neuroradiological parameters [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(3):833-847.
- [3] 王菲. 血管性痴呆的分子机制及治疗学研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(5):317-320.
- [4] 杨申, 梁迎春, 颜秀梅, 等. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠认知功能及海马细胞凋亡、磷酸化 p38MAPK 表达的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(4):300-302.
- [5] 张春阳, 张琪, 范亚霞, 等. 盐酸多奈哌齐对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 caspase-3 的表达及神经细胞凋亡的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(8):1327-1330.
- [6] 沈忱, 李运曼, 夏念, 等. Treg 细胞抑制基质金属蛋白酶-9 对类风湿性关节炎急性脑缺血损伤的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(7):831-840.
- [7] 贾建平, 陈生弟. *神经病学* [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:227-229.
- [8] 郑莉莎, 赵婧. MMSE 与 MoCA 差值作为鉴别老年性痴呆的辅助诊断方法的可行性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(8):1859-1861.
- [9] 王建民, 周冬亮, 覃宏伟, 等. 丁苯酞对血管性痴呆患者血清中细胞因子、可溶性凋亡因子、抗氧化分子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(3):422-424, 428.
- [10] 王银妹, 张贺敏, 刘莉菲. 盐酸美金刚与喹硫平联合治疗血管性痴呆患者行为心理症状的效果观察[J]. *中国医药*, 2016, 11(3):371-373.
- [11] Ye BS, Seo SW, Kim JH, et al. Effects of amyloid and vascular markers on cognitive decline in subcortical vascular dementia [J]. *Neurology*, 2015, 85(19):1687-1693.
- [12] 冯晋兴, 李占魁. 丹参抗缺氧缺血性脑损伤的实验药理学研究进展[J]. *陕西医学杂志*, 2003, 32(1):45-47.
- [13] 翟小虎, 李玉文, 王明明, 等. 红花黄色素 A 联用 β 乳香酸对血瘀证大鼠全血粘度和凝血功能的影响[J]. *实验动物科学*, 2016, 33(2):46-49.
- [14] 易少凌, 陈伶俐. 丹红注射液治疗血管性痴呆的系统性评价[J]. *中成药*, 2014, 36(6):1164-1168.
- [15] 丁彬彬, 郭建民, 介勇, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义[J]. *检验医学*, 2016, 31(5):363-367.
- [16] Miwa KR, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(2):503-513.
- [17] 熊涛, 王斌, 李强. 血清 S100 β 与基质金属蛋白酶-9 在糖耐量减低并血管性痴呆患者血清中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2014, 35(21):3344-3345.
- [18] 覃兴航. 基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂与老年高血压颈动脉粥样硬化的关系[J]. *广西医学*, 2014, 36(9):1249-1252.
- [19] 孙玉华, 耿利娇, 赵静雅, 等. 神经干细胞与血管性痴呆大鼠海马胆碱能神经元变化的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(50):8126-8131.

收稿日期:2018-11-28 修回日期:2018-12-25 编辑:王娜娜

(上接第 1040 页)

- [5] Li M, Chen PZ, Li JQ, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7):2327-2336.
- [6] Autier P, Boniol M, Pizot C, et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1):76-89.
- [7] 朱翠敏, 林萍萍, 梁云微, 等. 丙戊酸钠联合 TP 方案对晚期肺癌患者疗效及对血清 VEGF 水平的影响[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(5):613-616.
- [8] 高翠红, 赵玉萍. Hcy、FA、VitB12 及 CA15-3 联合检测在乳腺癌患者中的应用价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, (10):1408-1409, 1412.
- [9] Miller JW, Beresford SA, Neuhauser ML, et al. Homocysteine, cysteine, and risk of incident colorectal cancer in the Women's Health Initiative observational cohort [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(4):827-834.
- [10] Yamashita EK, Teixeira BM, Yoshihara RN, et al. Systemic chemotherapy interferes in homocysteine metabolism in breast cancer patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(2):157-162.
- [11] 周宁, 王虎明, 张萱, 等. 血清同型半胱氨酸在乳腺癌靶向治疗中的临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(12):1336-1339.
- [12] 邢桂芝, 沈春瑾, 刘鑫颖, 等. 初发类风湿关节炎患者血清 25-羟维生素 D 水平及临床意义[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2017, 20(5):521-524.
- [13] Verone-Boyle AR, Shoemaker S, Attwood K, et al. Diet-derived 25-hydroxyvitamin D3 activates vitamin D receptor target gene expression and suppresses EGFR mutant non-small cell lung cancer growth in vitro and in vivo [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1):995-1013.
- [14] Wang X, Cui JW, Gu JK, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with the risk of non-small cell lung cancer in a Chinese population [J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15(5):663-668.
- [15] Chen GC, Zhang ZL, Wan ZX, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(12):1719-1728.
- [16] Magura L, Blanchard R, Hope B, et al. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study [J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(10):1259-1266.
- [17] 赵佳, 左林, 姚创利, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸水平与氧化应激的关系研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(5):27-29.
- [18] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281.

收稿日期:2018-11-20 修回日期:2019-01-07 编辑:王娜娜