

• 短篇论著 •

乳腺癌患者叶酸、维生素 B₁₂、铁蛋白水平变化及临床意义^{*}

张 欣¹, 郭金艳¹, 张曙红¹, 王 明¹, 刘志敏¹, 宋清坤²

1. 北京市平谷区中医院检验科, 北京 101200; 2. 北京世纪坛医院肿瘤内科, 北京 100038

摘 要:目的 探讨乳腺癌患者叶酸(FA)、维生素 B₁₂(VitB₁₂)、铁蛋白(SF)水平变化及临床意义。方法 选取 2016 年 6 月至 2020 年 6 月北京市平谷区中医院收治的 156 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,另选取同期进行体检的 133 例乳腺良性肿块女性作为对照组。根据化疗效果,将乳腺癌组分为病理缓解组(pCR 组)和残留癌组(RD 组),分别比较乳腺癌组与对照组以及不同临床特征、不同化疗效果乳腺癌患者血清 FA、VitB₁₂、SF 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 FA、VitB₁₂、SF 联合检测对乳腺癌化疗效果的预测价值。结果 乳腺癌组化疗前血清 FA、VitB₁₂ 水平低于对照组,血清 SF 水平高于对照组($P<0.05$);乳腺癌组化疗后血清 FA、VitB₁₂ 水平高于化疗前,血清 SF 水平低于化疗前($P<0.05$);不同 TNM 分期、有无淋巴结转移的乳腺癌患者血清 FA、SF 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);pCR 组乳腺癌血清 FA、VitB₁₂ 水平高于 RD 组($P<0.05$),血清 SF 水平低于 RD 组($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 FA、VitB₁₂、SF 联合检测预测乳腺癌化疗效果的曲线下面积(AUC)高于单一检测($P<0.001$)。结论 乳腺癌患者存在明显血清 FA、VitB₁₂、SF 水平异常,FA、VitB₁₂、SF 联合检测对乳腺癌化疗效果预测价值较高。

关键词:乳腺癌; 叶酸; 维生素 B₁₂; 铁蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.026

文章编号:1673-4130(2023)09-1146-04

中图法分类号:R737.9

文献标志码:A

近年来,乳腺癌的发病率呈上升趋势,我国每年约有 27 万女性被确诊,其对女性生命健康产生极大威胁,而乳腺癌的早发现、早治疗是改善其预后的重要因素^[1-3]。B 超、钼靶摄片等影像学检查广泛应用于乳腺癌诊断、治疗效果评估,并在了解病因、确定治疗方案方面具有积极意义^[4-5]。但是各类影像学手段都存在一定局限性,如 B 超检查的主观性、钼靶摄片检测存在辐射和价格高等因素,限制了其在临床的应用。血清生物学指标兼具取样便捷、检测快速、价格低廉等优势,在乳腺癌的诊断、化疗效果评估中有重要的应用价值。临床报道显示,叶酸(FA)、维生素 B₁₂(VitB₁₂)、铁蛋白(SF)与肿瘤的发生、发展及治疗效果评估有一定关联^[6-8]。本研究以乳腺癌患者为研究对象,分析血清 FA、VitB₁₂、SF 水平变化及其联合检测对化疗效果的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2020 年 6 月北京市平谷区中医院收治的 156 例乳腺癌患者作为乳腺癌组。纳入及排除标准:术后经组织病理学检查或活检穿刺明确诊断;在本院接受至少 4 个疗程的化疗;入组前未接受放射治疗、化学治疗等;排除合并其他原发性恶性肿瘤患者及严重心、肝、肾功能障碍者。另选取同期进行体检的 133 例乳腺良性肿块女性作为对照组,均为首发病例,经影像学诊断或组织活检

确诊为良性肿瘤或囊肿;排除标准同乳腺癌组。乳腺癌组患者年龄 33~69 岁,平均(53.21±6.13)岁;体重指数(BMI)18~30 kg/m²,平均(23.77±2.93) kg/m²;肿瘤类型:浸润性导管癌 111 例,导管原位癌 30 例,导管内癌 9 例,其他 6 例;TNM 分期:Ⅱ期 73 例,Ⅲ期 83 例;转移情况:淋巴结转移 93 例,无淋巴结转移 63 例。良性乳腺疾病组患者年龄 37~68 岁,平均(51.79±5.25)岁;BMI 18~28 kg/m²,平均(23.84±3.11) kg/m²;乳腺增生 67 例,乳腺纤维瘤 66 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 实验室检查:分别采集对照组体检时以及乳腺癌组化疗前及化疗后空腹静脉血 5 mL,离心分离血清,采用雅培 i2000SR 化学发光全自动免疫分析仪检测两组血清 FA、VitB₁₂、SF 水平。化疗效果评估:化疗结束后 2 周,按照实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)^[9]评价化疗效果。完全缓解(CR):可见病变消失,扫描无异常,持续至少 4 周;部分缓解(PR):肿瘤最大直径(LDs)和最大垂直直径(LPDs)之积缩小≥50%;疾病稳定(SD):肿瘤 LDs 与 LPDs 之积缩小<50%或增大<25%;疾病进展(PD):一个或多个病灶的 LDs 与 LPDs 增加≥25%。将乳腺癌患者根据化疗效果,分为病理缓解组(pCR 组,CR+PR)和残留癌组(RD 组,SD+PD)。

^{*} 基金项目:2021 年度临床医学发展专项“扬帆”计划项目(XMLX202114)。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230320.0934.004.html\(2023-03-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230320.0934.004.html(2023-03-21))

1.3 观察指标 (1)两组血清 FA、VitB₁₂、SF 水平；(2)不同临床特征的乳腺癌患者化疗前血清 FA、VitB₁₂、SF 水平；(3)不同化疗效果的乳腺癌患者化疗前血清 FA、VitB₁₂、SF 水平；(4)化疗前血清 FA、VitB₁₂、SF 水平对乳腺癌化疗效果的预测价值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计学软件录入数据并进行处理,满足正态性分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 FA、VitB₁₂、SF 水平对乳腺癌化疗效果的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 FA、VitB₁₂、SF 水平比较 乳腺癌组化疗前血清 FA、VitB₁₂ 水平低于对照组,血清 SF 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。乳腺癌组化疗后血清 FA、VitB₁₂ 水平高于化疗前,血清 SF 水平低于化疗前,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

见表 1。

表 1 两组血清 FA、VitB ₁₂ 、SF 水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	时间	FA (nmol/L)	VitB ₁₂ (pmol/L)	SF (ng/mL)
乳腺癌组	156	化疗前	5.17±1.88 ^a	163.58±13.67 ^a	127.29±19.08 ^a
		化疗后	7.45±1.95 ^{ab}	188.54±14.25 ^{ab}	90.64±15.38 ^{ab}
对照组	133	入院时	8.92±2.58	207.13±17.28	72.23±12.64

注:与对照组相比,^a*P* < 0.05;与乳腺癌组化疗前相比,^b*P* < 0.05。

2.2 不同临床特征的乳腺癌患者血清 FA、VitB₁₂、SF 水平比较 不同年龄、BMI 的乳腺癌患者血清 FA、VitB₁₂、SF 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。不同 TNM 分期、淋巴结转移的乳腺癌患者血清 FA、SF 水平比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);不同 TNM 分期、淋巴结转移的乳腺癌患者血清 VitB₁₂ 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 不同临床特征的乳腺癌患者血清 FA、VitB ₁₂ 、SF 水平比较($\bar{x} \pm s$)										
临床特征	<i>n</i>	F1			VitB ₁₂			SF		
		FA(nmol/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	VitB ₁₂ (pmol/L)	<i>t</i>	<i>P</i>	SF(ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.388	0.349		1.561	0.060		0.728	0.234
>50	85	5.12±1.57			162.44±9.84			128.17±17.64		
≤50	71	5.22±1.64			164.93±10.02			126.22±15.41		
BMI(kg/m ²)			0.149	0.441	0.964	0.168		0.333	0.370	
>23	52	5.15±1.66			162.49±10.24			127.93±18.38		
≤23	104	5.19±1.41			164.13±9.54			126.98±16.99		
TNM 分期			2.027	0.022		0.483	0.315		2.383	0.009
Ⅱ 期	73	5.38±1.21			163.20±8.37			125.38±8.84		
Ⅲ 期	83	5.01±1.07			163.92±10.04			128.98±10.02		
淋巴结转移			2.426	0.008		1.245	0.107		2.179	0.015
有	93	4.99±1.15			162.78±9.24			128.64±9.87		
无	63	5.45±1.18			164.75±10.33			125.30±9.11		

2.3 不同化疗效果的乳腺癌患者血清 FA、VitB₁₂、SF 水平比较 pCR 组乳腺癌血清 FA、VitB₁₂ 水平高于 RD 组,血清 SF 水平低于 RD 组(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 血清 FA、VitB₁₂、SF 水平对乳腺癌化疗效果的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 FA、VitB₁₂、SF 水平联合检测预测乳腺癌化疗效果的曲线下面积

(AUC)明显高于单一检测(*P* < 0.001)。见表 4。

表 3 不同化疗效果的乳腺癌患者血清 FA、VitB ₁₂ 、SF 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FA(nmol/L)	VitB ₁₂ (pmol/L)	SF(ng/mL)
pCR 组	72	5.46±1.21	168.92±8.02	118.62±20.08
RD 组	84	4.92±1.08	159.01±11.37	134.71±18.44
<i>t</i>		2.945	6.191	5.214
<i>P</i>		0.002	<0.001	<0.001

表 4 血清 FA、VitB ₁₂ 、SF 水平对乳腺癌化疗效果的预测价值						
指标	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI	<i>P</i>
FA	5.05 nmol/L	77.78	59.52	0.705	0.627~0.792	<0.001
VitB ₁₂	162.45 pmol/L	83.33	64.29	0.738	0.627~0.794	<0.001
SF	120.85 ng/mL	86.11	69.05	0.749	0.654~0.803	<0.001
联合检测	—	88.89	75.00	0.888	0.732~0.903	<0.001

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

随着人们生活习惯和环境的改变,乳腺癌的发病率呈年轻化趋势,然而,即使在乳腺癌的早期,仍有 10% 的患者没有完全治愈,严重影响患者的身心健康^[10-11]。目前,手术治疗是根治乳腺癌的主要方式,在手术前进行辅助化疗有助于中期乳腺癌患者降低 TNM 分期、减少手术创伤,总体有效率高于 60%;临床上,若乳腺癌患者术前未行化疗,通常会建议患者术后增加辅助化疗,巩固疗效。有报道显示,加强乳腺癌患者化疗效果预测及评估对改善患者预后、提升生存质量有重要意义^[12]。目前,病理组织检查时评估乳腺癌患者化疗效果、预后的主要方式,但属于有创检查,应用受限。

本研究结果显示,与对照组比较,乳腺癌组血清 FA、VitB₁₂ 水平降低,血清 SF 水平升高;乳腺癌组化疗后血清 FA、VitB₁₂ 水平高于化疗前,血清 SF 水平低于化疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同 TNM 分期、有无淋巴结转移的乳腺癌患者血清 FA、SF 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示乳腺癌患者存在明显血清 FA、VitB₁₂、SF 水平异常,FA、VitB₁₂、SF 可能参与了乳腺癌发展过程。FA 是一种主要存在于蔬果中的 B 族维生素,人体自身不能合成,FA 缺乏往往会引起贫血、脑血管系统疾病^[13-14]。既往研究指出,叶酸缺乏会影响核酸甲基化过程,破坏 DNA 完整性,以及增加尿嘧啶错插水平,降低特定基因的甲基化水平,抑制细胞凋亡,导致癌变^[15]。CHOUDHURY 等^[16]提出,乳腺癌患者血清 FA 表达异常,叶酸介导药物在乳腺癌靶向治疗中发挥重要作用。既往研究指出,VitB₁₂ 是从肉类中的摄取的维生素,需要在胃肠道分泌物帮助下吸收,作为辅酶参与嘌呤和嘧啶的合成,VitB₁₂ 水平失衡可能会影响核酸的代谢,导致 DNA 合成和修复的紊乱,参与癌变过程^[17]。研究发现,非糖尿病高危乳腺癌患者存在明显血清 VitB₁₂ 水平异常,与病情严重程度、预后密切相关^[18]。SF 是调节肠黏膜铁吸收的蛋白,肿瘤发生过程中铁的利用率降低,同时部分肿瘤细胞成分变化,均会导致血清中 SF 水平升高^[19]。

本研究还发现,pCR 组乳腺癌患者血清 FA、VitB₁₂ 均显著高于 RD 组,血清 SF 水平低于 RD 组($P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 FA、VitB₁₂、SF 水平检测评价乳腺癌化疗效果的 AUC 明显高于单一检测($P < 0.001$)。这提示血清 FA、VitB₁₂、SF 水平变化还与乳腺癌患者化疗效果密切相关,联合检测时对化疗效果预测价值较高。推测是因为,VitB₁₂、FA 水平降低可影响半胱氨酸的合成,诱导乳腺癌细胞系增殖,导致肿瘤细胞对放化疗的敏感性降低。另外,在乳腺癌患者中,过量的铁吸收导致血红蛋白沉积,

可引起多器官损伤,同时,铁参与肿瘤细胞的增殖,铁和过氧化物导致 DNA 氧化损伤,其水平与 TNM 分期、淋巴结转移都有一定相关性^[20]。此外,SF 水平变化还与肿瘤淋巴结转移、TNM 分期相关,这些都将对化疗效果产生影响。

综上所述,乳腺癌患者存在明显血清 FA、VitB₁₂、SF 水平异常,FA、SF 水平变化与乳腺癌 TNM 分期、淋巴结转移密切相关,FA、VitB₁₂、SF 联合检测对乳腺癌化疗效果预测价值较高。本研究不足之处在于所选病例数较少,病例均来自同一医院,地域代表性不够,故今后仍需扩大样本量,进行多中心、大样本调查分析,进一步验证结果。

参考文献

- [1] 华彬,杨鑫,何淑蓉,等. 乳腺原发神经内分泌癌与浸润性导管癌非特殊类型的对比研究[J]. 中国医刊,2020,55(1):64-67.
- [2] LINDE N,CASANOVA-ACEBES M,SOSA M S,et al. Macrophages orchestrate breast cancer early dissemination and metastasis[J]. Nat Commun,2018,9(1):21-32.
- [3] THOMAS M,KELLY E D,ABRAHAM J,et al. Invasive lobular breast cancer:a review of pathogenesis,diagnosis,management,and future directions of early stage disease[J]. Semin Oncol,2019,46(2):121-132.
- [4] PELLACANI D,TAN S,LEFORT S,et al. Transcriptional regulation of normal human mammary cell heterogeneity and its perturbation in breast cancer[J]. EMBO J,2019,38(14):e100330.
- [5] PROWELL T M,BEAVER J A,PAZDUR R. Residual disease after neoadjuvant therapy-developing drugs for high-risk early breast cancer[J]. New Engl J Med,2019,380(7):612-615.
- [6] TAKATA Y,SHU X O,BUCHOWSKI M S,et al. Food intake of folate,folic acid and other B vitamins with lung cancer risk in a low-income population in the Southeastern United States[J]. Eur J Nutr,2020,59(2):671-683.
- [7] OLIAI ARAGHI S,KIEFTE-DE JONG J C,VAN DIJK S C,et al. Folic acid and vitamin B₁₂ supplementation and the risk of cancer:long-term follow-up of the B vitamins for the prevention of osteoporotic fractures (B-PROOF) trial[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2019,28(2):275-282.
- [8] LEE S,JEON H,SHIM B. Prognostic value of ferritin-to-hemoglobin ratio in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Cancer,2019,10(7):1717-1725.
- [9] EISENHAUER E A,THERASSEB,BOGAERTS J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours:revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer,2009,45(2):113-121.
- [10] ZHANG B,ZHOU W J,GU C J,et al. The ginsenoside

- PPD exerts anti-endometriosis effects by suppressing estrogen receptor-mediated inhibition of endometrial stromal cell autophagy and NK cell cytotoxicity[J]. Cell Death Disease, 2018, 9(5): 574-586.
- [11] VAN LOEVEZIJN A A, BARTELS S A L, VAN DUINJHOVEN F H, et al. Internal mammary chain sentinel nodes in early-stage breast cancer patients: toward selective removal[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(4): 945-953.
- [12] MASOOD S. Prediction and assessment of response to neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer: the responsibilities of breast pathologists[J]. Breast J, 2021, 27(8): 629-630.
- [13] 朱巧俐. 血清维生素 B₁₂、叶酸和同型半胱氨酸水平与乳腺癌发病风险的关系[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(16): 3230-3232.
- [14] 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.
- [15] 高海翟, 包金, 黄晶. 叶酸和维生素 B₁₂ 与肿瘤关系的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35(10): 1620-1621.
- [16] CHOUDHURY H, PANDEY M, WEN L P, et al. Folic acid conjugated nanocarriers for efficient targetability and promising anticancer efficacy for treatment of breast cancer: a review of recent updates[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(42): 5365-5379.
- [17] LO-BISGAARD T, ESPELUND U, FRYSTYK J, et al. Vitamin B₁₂ and its binding proteins in patients with non-small cell lung cancer referred to fast-track diagnostic work-up for lung cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2020, 80(1): 14-19.
- [18] LOHMANN A E, LIEBMAN M F, BRIEN W, et al. Effects of metformin versus placebo on vitamin B₁₂ metabolism in nondiabetic breast cancer patients in CCTG MA. 32[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 164(2): 371-378.
- [19] SUKIENNICKI G M, MARCINIAK W, MUSZYNSKA M, et al. Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0208610.
- [20] 朱丽, 黎莉. 乳腺癌患者血清糖类抗原 153、癌胚抗原、铁蛋白及降钙素水平变化的价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(5): 1069-1071.
- (收稿日期: 2022-09-06 修回日期: 2022-12-02)

• 短篇论著 •

原发性硬化性胆管炎小鼠 NK1R/TGF- β 1/miR-31 轴对胆汁瘀积及肝纤维化的影响

武云飞, 张卫彬, 杨 成, 李 博
锦州市中心医院普外二科, 辽宁锦州 121000

摘 要:目的 探讨原发性硬化性胆管炎小鼠神经激肽 1 受体(NK1R)/转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/微小 RNA-31(miR-31)轴对胆汁瘀积及肝纤维化的影响。方法 将 120 只雌性 SPF 级新生小鼠随机分为模型组、对照组及空白组, 每组 40 只, 比较 3 组实验小鼠及不同纤维化程度、不同胆汁淤积情况实验小鼠的 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平差异。研究 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平与肝脏的纤维化及胆汁淤积情况的相关性。结果 3 组实验小鼠 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.001$), 两两比较结果显示, NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平从高到低依次为模型组、对照组、空白组; 不同肝脏纤维化情况 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平差异有统计学意义($P < 0.001$), 两两比较结果显示, NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平从高到低依次为早期肝硬化组、明显纤维化组、无明显纤维化组; 非胆汁淤积组实验小鼠的 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平低于胆汁淤积组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 实验小鼠 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平与肝脏的纤维化($r = 0.741, 0.694, 0.587$, 均 $P < 0.001$)及胆汁淤积情况($r = 0.556, 0.559, 0.785$, 均 $P < 0.001$)均呈正相关。结论 原发性硬化性胆管炎小鼠 NK1R、TGF- β 1、miR-31 水平与胆汁瘀积、肝纤维化程度呈正相关, 可为临床诊断提供一定依据。

关键词:原发性硬化性胆管炎; 神经激肽 1 受体; 转化生长因子- β 1; 微小 RNA-31; 胆汁瘀积; 肝纤维化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.027

文章编号: 1673-4130(2023)09-1149-04

中图法分类号: R575.7

文献标志码: A

原发性硬化性胆管炎是临床较为常见的进行性非化脓性胆管疾病^[1]。流行病学调查显示, 原发性硬化性胆管以女性多发, 临床主要以种肝内外胆管损伤、肝内胆汁淤积作为主要特征, 同时合并其他自身