

• 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): 可见病灶消失, 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 $\geq 50\%$; 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 $\geq 25\%$ 。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)

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、VitB₁₂、SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FA (nmol/L)	VitB ₁₂ (pmol/L)	SF (ng/mL)
乳腺癌组	156	化疗前	5.17 \pm 1.88 ^a	163.58 \pm 13.67 ^a	127.29 \pm 19.08 ^a
		化疗后	7.45 \pm 1.95 ^{ab}	188.54 \pm 14.25 ^{ab}	90.64 \pm 15.38 ^{ab}
对照组	133	入院时	8.92 \pm 2.58	207.13 \pm 17.28	72.23 \pm 12.64

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与乳腺癌组化疗前相比,^{ab} $P < 0.05$ 。

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、VitB₁₂、SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	F1			VitB ₁₂			SF		
		FA(nmol/L)	t	P	VitB ₁₂ (pmol/L)	t	P	SF(ng/mL)	t	P
年龄(岁)			0.388	0.349		1.561	0.060		0.728	0.234
>50	85	5.12 \pm 1.57			162.44 \pm 9.84			128.17 \pm 17.64		
≤50	71	5.22 \pm 1.64			164.93 \pm 10.02			126.22 \pm 15.41		
BMI(kg/m ²)			0.149	0.441	0.964	0.168		0.333	0.370	
>23	52	5.15 \pm 1.66			162.49 \pm 10.24			127.93 \pm 18.38		
≤23	104	5.19 \pm 1.41			164.13 \pm 9.54			126.98 \pm 16.99		
TNM 分期			2.027	0.022		0.483	0.315		2.383	0.009
Ⅱ期	73	5.38 \pm 1.21			163.20 \pm 8.37			125.38 \pm 8.84		
Ⅲ期	83	5.01 \pm 1.07			163.92 \pm 10.04			128.98 \pm 10.02		
淋巴结转移			2.426	0.008		1.245	0.107		2.179	0.015
有	93	4.99 \pm 1.15			162.78 \pm 9.24			128.64 \pm 9.87		
无	63	5.45 \pm 1.18			164.75 \pm 10.33			125.30 \pm 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、VitB₁₂、SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FA(nmol/L)	VitB ₁₂ (pmol/L)	SF(ng/mL)
pCR 组	72	5.46 \pm 1.21	168.92 \pm 8.02	118.62 \pm 20.08
RD 组	84	4.92 \pm 1.08	159.01 \pm 11.37	134.71 \pm 18.44
<i>t</i>		2.945	6.191	5.214
P		0.002	<0.001	<0.001

表 4 血清 FA、VitB₁₂、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	P
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%;临幊上,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]。CHOWDHURY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, THERASSEP, 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 DUIJNHOVEN 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
- 短篇论著 •

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)

原发性硬化性胆管炎小鼠 NK1R/TGF-β1/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-β1(TGF-β1)/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-β1、miR-31 水平差异。研究 NK1R、TGF-β1、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-β1、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-β1、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-β1、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-β1、miR-31 水平差异有统计学意义($P < 0.001$); 实验小鼠 NK1R、TGF-β1、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-β1、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-β1; 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

化性胆管炎女性多发, 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