

• 论 著 •

南京地区老年男性 25-羟维生素 D₃ 与前列腺特异性抗原相关性分析

杨瑞霞, 宋为娟[△], 蒋 理, 唐未名

(南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

摘要:目的 探讨老年男性血清 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]与前列腺特异性抗原(PSA)的相关性。方法 收集 2016 年 1—12 月于该院泌尿外科就诊的 150 例前列腺癌患者血清,检测其总前列腺特异性抗原(t-PSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)、25(OH)D₃ 水平。结果 血清 25(OH)D₃<50 nmol/L 组患者 t-PSA、fPSA 水平明显高于血清 25(OH)D₃≥50 nmol/L 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);随年龄的增加,25(OH)D₃ 呈下降趋势,t-PSA、fPSA 呈上升趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$);前列腺癌患者的 25(OH)D₃ 水平与 t-PSA 水平呈负相关($r=-0.605, P<0.05$),与 fPSA 水平亦呈负相关($r=-0.464, P<0.05$)。结论 25(OH)D₃ 水平与前列腺癌患者的 PSA 水平呈负相关,低水平的 25(OH)D₃ 是发生前列腺癌的危险因素。

关键词:25-羟维生素 D₃; 前列腺特异性抗原; 前列腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.017 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)24-3612-03

Correlation analysis of 25-hydroxyvitamin D₃ and prostate specific antigen of elderly men in Nanjing area

YANG Ruixia, SONG Weijuan[△], Jiang Li, TANG Weiming

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D₃ and prostate specific antigen in elderly men. **Methods** 150 cases of patients with prostate cancer were enrolled who were treated by Department of Urology in the hospital from January to December in 2016. The levels of t-PSA, fPSA, 25(OH) D₃ were detected. **Results** The levels of t-PSA and fPSA in the group of serum 25(OH)D₃<50 nmol/L were significantly higher than those in the group of serum 25(OH)D₃≥50 nmol/L, and the difference was statistically significant($P<0.05$). With the increase of age, 25(OH)D₃ decreased while t-PSA, fPSA showed an increasing trend, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The level of 25(OH)D₃ in patients with prostate cancer was negatively correlated with t-PSA levels($r=-0.605, P<0.05$), and was also negatively correlated with fPSA levels($r=-0.464, P<0.05$). **Conclusion** 25(OH)D₃ levels were negatively correlated with PSA levels in patients with prostate cancer. Low level of 25(OH)D₃ is a risk factor for prostate cancer.

Key words:25-hydroxyvitamin D₃; prostate specific antigen; prostate cancer

近年来,随着我国人口老龄化和饮食结构的改变,前列腺癌发病率呈明显上升趋势。流行病学调查显示,前列腺癌发生的危险因素包括年龄、种族、遗传及日光照射^[1]。有研究发现,25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]与前列腺癌的发生有密切关系,其除参与矿物质代谢外,还具有抗增殖、促分化、免疫抑制及诱导人前列腺肿瘤细胞凋亡的作用^[2]。前列腺特异性抗原(PSA)是由前列腺腺泡和导管的上皮细胞分泌的一种单链糖蛋白,是临床常规用于前列腺良性与恶性疾病诊断与鉴别诊断,以及前列腺癌患者术后随访的重要指标^[3]。目前关于 25(OH)D₃ 与 PSA 的研究较少见,本研究旨在对前列腺癌患者血清 25(OH)D₃ 与 PSA 的相关性进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1—12 月本院收治的经组织影像学、活检或术后病理确诊的前列腺癌患者 150 例,年龄 51~83 岁,平均(69.80±7.27)岁。

1.2 排除标准 以上病例均排除前列腺增生、急性前列腺炎、既往有前列腺或尿道手术史,以及其他恶性肿瘤、严重肝肾功能不全及服用各种维生素 D 制剂者。

1.3 仪器与试剂 采用贝克曼库尔特 unicel dxi 800 免疫分析仪及配套试剂检测总前列腺特异性抗原(t-PSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)。t-PSA 的试剂、校准品批号分别为:626089、623906;质控品批号为:40311、40312、40313。fPSA 的试剂、校准品批号分别为:626803、623909;质控品批号为:

40311、40312、40313。采用罗氏 Cobas e 170 电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测 25(OH)D₃。25(OH)D₃ 的试剂、校准品批号分别为:161839、178786;质控品批号为:221449、221450。本研究严格按照操作规程进行检测,所有样本均在同一批次进行检测,且所有项目质控结果均在控。

1.4 维生素 D 缺乏的诊断标准 根据目前国际 25(OH)D₃ 缺乏分类标准^[4-5]:25(OH)D₃≥75 nmol/L 为充足,50 nmol/L≤25(OH)D₃<75 nmol/L 为不足,25(OH)D₃<50 nmol/L 为缺乏。根据美国内分泌学会最新发布的维生素 D 临床实践指南^[4]将前列腺癌患者分为血清 25(OH)D₃≥50 nmol/L 组(18 例)和血清 25(OH)D₃<50 nmol/L 组(132 例)进行分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,检测值以中位数表示,组间差异性比较采用非参数检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 25(OH)D₃ 分布情况 150 例患者中,25(OH)D₃ 水平的中位数是 26.27(7.50~89.80)nmol/L。25(OH)D₃ 缺乏 132 例(88.00%),25(OH)D₃ 水平的中位数是 25.51(7.50~46.12)nmol/L;25(OH)D₃ 不足 15 例(10.00%),25(OH)D₃ 水平的中位数是 59.59(52.02~74.63)nmol/L;25(OH)D₃ 充足 3 例(2.00%),25(OH)D₃ 水平的中位数是 89.80(82.13~

93.52)nmol/L。

2.2 不同 25(OH)D₃ 水平患者各项指标比较 见表 1。25(OH)D₃≥50 nmol/L 组和 25(OH)D₃<50 nmol/L 组的年龄、

空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 不同 25(OH)D₃ 水平患者各项指标比较[中位数(最小值~最大值)]

25(OH)D ₃ 水平(nmol/L)	<i>n</i>	年龄(岁)	FBG(mmol/L)	TG(mmol/L)
≥50	18	71.50(65.00~77.00)	6.50(4.92~9.41)	1.36(0.54~1.85)
<50	132	70.00(51.00~83.00)	5.10(4.72~5.67)	1.20(0.55~3.93)
<i>Z</i>		0.688	1.194	0.239
<i>P</i>		0.492	0.232	0.811

25(OH)D ₃ 水平(nmol/L)	<i>n</i>	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
≥50	18	5.01(2.94~6.62)	1.23(0.86~1.74)	3.05(1.96~4.52)
<50	132	4.66(2.50~6.92)	1.17(0.43~3.57)	3.13(1.34~4.39)
<i>Z</i>		0.030	0.567	0.418
<i>P</i>		0.976	0.570	0.676

2.3 前列腺癌中不同 25(OH)D₃ 水平患者 t-PSA、fPSA 水平比较 见表 2。25(OH)D₃<50 nmol /L 患者的 t-PSA、fPSA 水平明显高于 25(OH)D₃≥50 nmol /L 的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不同年龄前列腺癌患者 25(OH)D₃、t-PSA、fPSA 水平比较 见表 3。前列腺癌患者按年龄分为 4 组:51~59 岁、>59~69 岁、>69~79 岁、>79~89 岁组。由表 3 可见,随着年龄增加,25(OH)D₃ 呈下降趋势,t-PSA、fPSA 呈升高趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 前列腺癌患者 t-PSA、fPSA 与 25(OH)D₃ 的相关性分析 见表 4。前列腺癌患者的 25(OH)D₃ 水平与 t-PSA 水平呈负相关($r=-0.605$, $P<0.05$),与 fPSA 水平也呈负相关

($r=-0.464$, $P<0.05$)。

表 2 前列腺癌中不同 25(OH)D₃ 水平患者 t-PSA、fPSA 水平比较[中位数(最小值~最大值),ng/mL]

25(OH)D ₃ 水平(nmol/L)	<i>n</i>	t-PSA	fPSA
≥50	18	22.75(1.64~28.10)	8.38(0.38~12.60)
<50	132	70.05(10.12~669.50)	30.46(9.42~227.00)
<i>Z</i>		3.433	3.673
<i>P</i>		0.001	0.000

表 3 不同年龄前列腺癌患者 25(OH)D₃、t-PSA、fPSA 水平比较[中位数(最小值~最大值)]

年龄(岁)	<i>n</i>	t-PSA(ng/mL)	fPSA(ng/mL)	25(OH)D ₃ (nmol/L)
51~59	15	103.76(12.74~542.70)	41.50(30.60~59.80)	44.48(42.52~56.12)
>59~69	69	153.00(66.22~669.50)	55.28(39.80~142.20)	27.74(15.60~74.63)
>69~79	45	220.12(140.51~490.20)	80.29(49.42~191.30)	22.14(7.50~89.80)
>79~89	21	270.50(156.95~341.06)	105.91(70.25~218.00)	12.77(7.50~18.95)
<i>Z</i>		9.136	19.542	13.765
<i>P</i>		0.028	0.000	0.003

表 4 前列腺癌患者 t-PSA、fPSA 与 25(OH)D₃ 与相关性分析

项目	25(OH)D ₃	
	<i>r</i>	<i>P</i>
t-PSA	-0.605	0.01
fPSA	-0.464	0.01

3 讨 论

前列腺癌是男性发病率较高的肿瘤,尽管前列腺癌的新标志物包括人类激肽释放酶前列腺干细胞抗原等日益增多^[6-8],但 PSA 仍是国际公认最理想的前列腺癌诊断和疗效观察的标志物。25(OH)D₃ 可在前列腺细胞内转化成 1,25-(OH)₂D₃,它与前列腺癌的发生密切相关,1,25-(OH)₂D₃ 水平降低是前列腺癌的危险因素^[1]。本研究结果发现,25(OH)D₃ 与 PSA

呈负相关。

在纳入本研究的样本中,25(OH)D₃ 缺乏者占 88.00%,且血清 25(OH)D₃<50 nmol /L 组的 t-PSA、fPSA 水平明显高于血清 25(OH)D₃≥50 nmol /L 组,再次证明了 25(OH)D₃ 缺乏是前列腺癌的一个危险因素。这可能与 1,25-(OH)₂D₃ 可抑制前列腺肿瘤细胞生长、促进肿瘤细胞表型分化及诱导细胞凋亡有关^[9-10]。由此提示,老年男性应及时补充维生素 D,以降低发生前列腺癌的风险。

本研究数据显示,随着年龄的增加,25(OH)D₃ 呈下降趋势,t-PSA、fPSA 呈升高趋势,且前列腺癌患者的 25(OH)D₃ 水平与 t-PSA 水平呈负相关,其原因可能与老年人皮肤合成 25(OH)D₃ 能力下降、肠道吸收功能减退有关。故机体 1,25-(OH)₂D₃ 水平也随之降低,而其具有诱导正常前列腺上皮细胞、前列腺癌细胞分化的作用。因此,25(OH)D₃ 水平降低,可增加前列腺癌的发病率。本研究结果提示,临床医生在前列腺

癌的治疗过程中也应及时补充维生素 D,对延缓病情进展、提高生存期有一定帮助。

本研究仅仅是一个横断面研究,且样本数不多,未涉及在前列腺癌发生和发展机制中起一定作用的细胞因子及其相关基因表达产物的研究,也未观察维生素 D 对前列腺癌患者的干预结果,尚需更大样本的前瞻性队列研究加以证实。

综上所述,25(OH)D₃ 与 PSA 有密切关系,中老年男性应当及时补充维生素 D,以降低前列腺癌的发生率。维生素 D 及其类似物或许可能成为前列腺癌治疗中的一种新药物。

参考文献

[1] 熊玉冰,朱铁虹. 维生素和前列腺癌[J]. 国外医学(内分泌学分册),2001,21(6):320-322.

[2] Batai K,Murphy AB,Ruden M,et al. Race and BMI modify associations of calcium and vitamin D intake with prostate cancer[J]. BMC Cancer,2017,17(1):64-69.

[3] Almeida FD,Yen CK,Scholz MC,et al. Performance characteristics and relationship of PSA value/kinetics on carbon-11 acetate PET/CT imaging in biochemical relapse of prostate cancer [J]. Am J Nucl Med Mol Imaging,2017,7(1):1-11.

[4] Cava RC,Javier AN. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med,2007,357(19):1981-1982.

[5] 夏维波,李梅. 维生素 D 缺乏的评价、预防及治疗——内分泌学会临床实践指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(2):144-146.

(上接第 3611 页)

的毒副作用,给药剂量的影响一般较小。因此,硫酸镁作用较长时间才能达到药效,疗效也不尽如人意^[11]。重度妊娠高血压综合征患者发生子痫的概率很大,而硫酸镁可有效减少子痫的发生,但基于上述原因,硫酸镁不适合单独应用于临床^[12]。

以上 3 种药物联合应用,不仅降压效果好,速度快,还能有效延长血压稳定时间,且有利于防止镁中毒,减少并发症。本研究结果表明,联合用药的观察组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组 SBP、DBP、MAP、24 h 蛋白尿及血浆黏度均明显低于对照组,观察组产后出血、胎心异常、新生儿窒息、胎儿宫内窘迫发生率及剖宫产率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明黄芪注射液、盐酸拉贝洛尔及硫酸镁联合应用,能有效降低血压,减少 24 h 蛋白尿,改善母婴结局。

综上所述,黄芪注射液、盐酸拉贝洛尔及硫酸镁联合治疗妊娠高血压综合征疗效确切,能有效控制孕妇血压,缓解 24 h 蛋白尿,且产后并发症发生率较低。

参考文献

[1] 李俊菲,邹明英. 拉贝洛尔对妊娠高血压患者血压临床效果及分娩结局的影响[J]. 实用预防医学,2015,22(4):487-489.

[2] 张晨凌. 黄芪注射液联合盐酸拉贝洛尔和硫酸镁治疗妊娠高血压综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床,2013,31(3):324-328.

[3] 张为远. 规范妊娠期高血压疾病的诊疗与管理[J]. 中华

[6] 卢海根,涂苏敏,皮颖. t-PSA 和 f-PSA 检测在前列腺增生和前列腺癌中的鉴别诊断作用[J]. 实验与检验医学,2015,33(3):345-346.

[7] Kim SH,Park WS,Kim SH,et al. Prostate Stem Cell Antigen Expression in Radical Prostatectomy Specimens Predicts Early Biochemical Recurrence in Patients with High Risk Prostate Cancer Receiving Neoadjuvant Hormonal Therapy[J]. PLoS One,2016,11(3):e0151646.

[8] Kim SH,Park WS,Lee SJ,et al. The Quantified Level of Circulating Prostate Stem Cell Antigen mRNA relative to GAPDH Level Is a Clinically Significant Indicator for Predicting Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy [J]. Biomed Res Int,2015,10(7):292-299.

[9] Bernichtein S,Pigat N,Barry Delongchamps N,et al. Vitamin D₃ prevents calcium-induced progression of early-stage prostate tumors by counteracting TRPC6 and calcium sensing receptor upregulation[J]. Cancer Res,2017,77(2):355-365.

[10] Ajibade AA,Kirk JS,Karasik E,et al. Early growth inhibition is followed by increased metastatic disease with vitamin D (calcitriol) treatment in the TRAMP model of prostate cancer[J]. PLoS One,2014,9(2):e89555.

(收稿日期:2017-07-17 修回日期:2017-09-24)

妇产科杂志,2012,47(6):401-404.

[4] 王亚军. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠高血压疾病的临床效果观察及不良反应评价[J]. 河北医科大学学报,2016,37(10):1211-1214.

[5] 葛爱春. 拉贝洛尔治疗妊娠高血压 45 例临床疗效及对分娩结局的影响[J]. 陕西医学杂志,2013,42(7):897-898.

[6] 周琼. 盐酸拉贝洛尔联合酚妥拉明及硫酸镁治疗妊娠期高血压的疗效分析[J]. 中国医学工程,2014,22(2):43-44.

[7] 韦珍. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压疾病临床观察[J]. 中国基层医药,2013,20(19):3004-3005.

[8] 韦敬锡,李妹燕,蒋柳艳,等. 妊娠期高血压疾病脂联素和胎盘生长因子的表达及相关性研究[J]. 中华全科医学,2013,11(5):738.

[9] 赵卫东,韩庆丰,刘立,等. 拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度妊娠高血压疾病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(14):1532-1533.

[10] 郭雪红. 黄芪注射液的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房,2015,26(21):3018-3021.

[11] 赵艳辉. 硫酸镁联合拉贝洛尔与单用硫酸镁治疗妊娠高血压临床疗效比较[J]. 中国实用医药,2016,11(25):148-149.

[12] 刘艳坤. 硫酸镁联合拉贝洛尔治疗中重度妊娠高血压的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2015,9(21):185-186.

(收稿日期:2017-07-28 修回日期:2017-10-06)