

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.22.006

乳腺癌高危中老年体检人群补充维生素 D 的临床价值分析*

钱 波,冯 莹,邹卓群
华东疗养院,江苏无锡 214065

摘 要:**目的** 分析中老年乳腺癌高危人群补充维生素 D 的临床价值。**方法** 对 2018 年 1—12 月于该院行健康体检的中老年人进行乳腺癌高危因素筛查,将得到的 2 000 例乳腺癌高危者纳入研究。受检者均行乳腺临床检查、乳腺 B 超及乳腺 X 线钼靶检查,采用单双数法将其分为对照组和观察组,每组 1 000 例。对照组给予电话随访与健康指导,观察组除上述措施外,给予维生素 D 进行干预,对比两组人群干预 1 年后维生素 D 水平、乳腺癌筛查情况。**结果** 观察组干预依从率低于对照组($P<0.05$)。干预前,两组外周血 25 羟基维生素 D [25(OH)D] 水平、雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)阳性表达率、乳腺影像报告及数据系统(BI-RADS)3~5 级例数、乳腺癌发病率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);干预 1 年后,观察组较对照组 25(OH)D 水平更高,ER 与 PR 阳性表达率更低,BI-RADS 3~5 级例数更少($P<0.05$),两组乳腺癌发病率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对具备乳腺癌高危因素的中老年人行乳腺癌筛查可在早期发现疾病,实现早期治疗与干预。维生素 D 有助于控制乳腺癌病情发展,但其对乳腺癌发生的干预效果还需要进行长期观测。

关键词: 体检; 乳腺癌; 高危人群; 维生素 D; 中老年

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)22-3247-04

Clinical value of vitamin D supplementation for the middle-aged and elderly people at high risk of breast cancer undergoing physical examination*

QIAN Bo, FENG Ying, ZOU Zhuoqun

East China Sanatorium, Wuxi, Jiangsu 214065, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical value of vitamin D supplementation for the middle-aged and elderly population at high risk of breast cancer. **Methods** Total of 2 000 middle-aged and elderly people who received health check-up from January to December 2018 in this hospital were enrolled in the study, who had high-risk factors for breast cancer, underwent breast clinical examination, breast ultrasound and mammography. Single and double number method was used to divide the people into the control group and the observation group, with 1 000 cases each. The control group was given a general telephone follow-up and health guidance. The observation group was given vitamin D intervention in addition to the above measures. **Results** The intervention compliance of the observation group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before the intervention, there were no statistically significant differences in 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration in peripheral blood, positive expression rates of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), breast imaging report and data system (BI-RADS) grade 3—5 cases, and incidence of breast cancer between the two groups ($P>0.05$). After 1 year of intervention, the 25(OH)D concentration in the observation-group was higher than that in the control-group, and the positive expression rates of ER and PR, and the number of BI-RADS 3—5 cases were less, the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the difference of breast cancer incidence between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Breast cancer screening for middle-aged and elderly people with high risk factors of breast cancer can report the disease condition in early stage, realize early treatment and intervention. Vitamin D can help control the development of breast cancer, but its intervention effect on the incidence of breast cancer needs long-term observation.

Key words: physical examination; breast cancer; high-risk groups; vitamin D; middle-aged and elderly people

在多种因素的影响下,乳腺上皮细胞基因会发生 突变,导致无限制的恶性增生,引起乳腺癌。随着疾

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年课题(20184Y0276)。

作者简介:钱波,男,主治医师,主要从事老年医学、肿瘤防治方面的研究。

病发展,病变细胞会脱落并转移至脑、肝、肺等多个器官,破坏机体正常组织与功能,严重威胁女性生命安全。流行病学调查结果显示,近年来乳腺癌发病率和病死率均呈上升趋势,且随患者年龄增长而增加^[1]。针对此趋势,有学者认为,对存在高危因素的中老年人群进行重点预防,可以有效控制乳腺癌的发生与发展^[2]。研究显示,乳腺癌患者体内维生素 D 水平仅为 11 ng/mL,而健康人群维生素 D 水平通常高于 30 ng/mL,由此可得出人体维生素 D 的缺失可能是乳腺癌发生的关键因素之一^[3]。本研究提出利用维生素 D 预防乳腺癌,并在本院体检中心行健康体检且具备乳腺癌高危因素的中老年人群中开展了试验,以期证实维生素 D 对乳腺癌的干预效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2018 年 1—12 月于本院体检中心进行健康体检的所有中老年女性进行乳腺癌高危因素筛查,然后将得到的乳腺癌高危人群 2 000 例纳入研究。受检者均行乳腺临床检查及乳腺 B 超、乳腺 X 线钼靶检查。用单双数法将受检者分为对照组和观察组,每组 1 000 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。乳腺癌高危因素:(1)初产年龄高于 35 岁或长期未育;(2)月经初潮发生于 12 岁以前或行经时间不短于 42 年;(3)一级亲属 50 岁前患有乳腺癌;(4)2 名以上一级或二级亲属 50 岁后患有乳腺癌或卵巢癌;(5)经乳腺活检证实为重度非典型增生、乳管内乳头状瘤病,或对侧存在乳腺癌史;(6)胸部放射治疗史 >10 年。纳入条件:(1)具备上述 1 个或以上危险因素者;(2)以身份证上出生日期为准,年龄介于 40~70 岁者;(3)未患有其他免疫性疾病、心血管疾病、肿瘤等;(4)不存在精神、言语障碍,能依从医护人员进行治疗;(5)对本研究知情且填写知情同意书、基本情况调查表。排除条件:(1)乳腺癌确诊者;(2)研究过程中使用手术或药物方法预防乳腺癌者;(3)临床资料不全者。

表 1 观察组和对照组一般资料比较($n=1\ 000$)

组别	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	婚姻情况[n(%)]	
			已婚	未婚
观察组	50.22±5.03	24.12±2.98	866(86.60)	134(13.40)
对照组	50.96±5.74	24.02±3.14	840(84.00)	160(16.00)
t/χ^2	3.066	0.731	2.696	
P	0.002	0.465	0.101	

1.2 方法

1.2.1 筛查方法 每组人群均于本院体检中心行影像学筛查,根据受检者年龄实施差异化的检查方式。40~<45 岁者,根据其临床症状配合使用超声检查,检测结果利用乳腺影像报告及数据系统(BI-RADS)标准判定,若分级高于 3 级,则需加用 X 线钼靶检查; ≥ 45 岁者,同时使用超声及 X 线钼靶检查。两组

行 X 线钼靶检查的人群中,BI-RADS 分级 4 级以上者需建议其行细针穿刺细胞学检查或手术切除病变部位后做病理组织学检查以进一步确诊。

1.2.2 干预方法 对照组人群于院内筛查时,对其进行健康指导,告知乳腺癌发病原理、常规预防方法,加强女性疾病预防意识;受检者回家后,利用电话随访的方式,帮助其建立良好的生活习惯,做好疾病预防工作。观察组除上述措施外,每日口服维生素 D 滴剂(厦门国药控股星鲨制药有限公司)2 000 IU;为帮助女性建立补充维生素 D 的习惯,定期电话随访督促其服用药物,并进行生活习惯指导。

1.3 研究指标 每组人群均自入组起随访 1 年,调查其干预依从性,评价标准如下。(1)完全依从:完全遵循医嘱进行预防,养成良好的生活或用药习惯;(2)一般依从:间断性进行干预,生活作息或用药频率不稳定;(3)不依从:完全不遵循医嘱进行预防,生活作息或用药频率紊乱。干预依从率=(完全依从例数+一般依从例数)/总例数 $\times 100\%$ 。随访过程中再行血常规检测、免疫组化试验、乳腺临床和超声检查,检查维生素 D 水平的改变情况、激素受体[包括雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)]阳性表达率、乳腺癌发展情况。维生素 D 水平以外周血 25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平来反映;激素受体表达阳性率:以穿刺方法获取受检者乳腺组织标本,经固定、脱水、包埋及切片后,行抗体孵育,滴加显色剂显色,阳性判定标准为细胞核染色的细胞 $>1\%$ ^[4]。乳腺癌发展情况以 BI-RADS 分级与乳腺癌发生率来进行综合评定,其中 BI-RADS 分级标准如下,1 级为阴性;2 级为良性;3 级为可疑良性;4 级为可疑恶性;5 级为恶性^[5]。乳腺癌的诊断标准以《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》第 1 版为准^[6]。

1.4 统计学处理 统计学分析采用 SPSS17.0 软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前乳腺癌筛查情况分析 对照组筛查阳性率为 2.30%(23/1 000);确诊 11 例,发病率为 1.10%(11/1 000);观察组筛查阳性率为 2.40%(24/1 000),确诊 13 例,发病率为 1.30%(13/1 000)。

2.2 两组的干预依从性分析 观察组干预依从率低于对照组($\chi^2=49.682,P<0.001$),见表 2。

表 2 对照组和观察组干预依从率对比[n(%), $n=1\ 000$]

组别	完全依从	一般依从	不依从	干预依从率
观察组	527(52.70)	59(35.90)	114(11.40)	886(88.60)*
对照组	731(73.10)	237(23.70)	32(3.20)	968(96.80)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 干预前后 25(OH)D 水平分析 干预前,两组间

25(OH)D 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 1 年后,观察组 25(OH)D 水平高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 干预前后两组间 25(OH)D 水平的比较
($\bar{x}\pm s, n=1\ 000, \text{ng/mL}$)

组别	干预前	干预 1 年后
观察组	53.03±7.20	57.33±8.27
对照组	53.81±7.46	53.28±7.31
<i>t</i>	2.379	11.603
<i>P</i>	0.017	0.001

2.4 干预前后激素受体阳性表达率分析 干预前,两组间 ER、PR 受体阳性表达率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 1 年后,观察组 ER、RP 阳性表达率均低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 干预前后两组间激素受体阳性表达率的比较
[$n(\%)$, $n=1\ 000$]

组别	ER 阳性		PR 阳性	
	干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后
观察组	32(3.20)	29(2.90)	28(2.80)	30(3.00)
对照组	30(3.00)	47(4.70)	31(3.10)	52(5.20)
<i>t</i>	0.067	4.432	0.157	6.155
<i>P</i>	0.796	0.035	0.692	0.013

2.5 干预前后乳腺癌发展情况分析 干预前,两组 BI-RADS 3~5 级者所占比例、乳腺癌发病率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 1 年后,观察组 BI-RADS 3~5 级者所占比例低于对照组($P<0.05$),而两组间乳腺癌发病率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 对照组和观察组干预 1 年后乳腺癌发展情况对比[$n(\%)$, $n=1\ 000$]

组别	BI-RADS 3~5 级者		乳腺癌发病率	
	干预前	干预 1 年后	干预前	干预 1 年后
观察组	23(2.30)	26(2.60)	11(1.10)	12(1.20)
对照组	24(2.40)	42(4.20)	13(1.30)	15(1.50)
<i>t</i>	0.022	3.897	0.048	0.338
<i>P</i>	0.883	0.048	0.826	0.561

3 讨 论

我国对乳腺癌极为重视,目前已全面开展健康筛查项目,旨在对乳腺癌早发现、早治疗,以控制乳腺癌的发生、发展,提高女性的生命质量^[7]。目前,临床上对乳腺癌的早期干预措施主要是从药物治疗、手术预防、生活干预三方面入手,如口服 ER 调节剂、行乳腺切除手术、利用网络加强健康教育等。上述方法有一定效果,但有其局限性:药物治疗不良反应较多,容易对患者生活质量造成影响,严重的不良反应甚至会导致患者死亡;手术预防不仅会对机体组织与器官造成

损伤,同时还会损害患者的心理健康;生活干预开展时间较长,患者依从性受多方面因素影响,干预效果往往不理想。为此,急需寻找一种新的、安全有效的干预方法以提高乳腺癌的控制率。

有学者发现维生素 D 水平与乳腺癌患者生存率之间存在关联性^[8]。李宁等^[9]报道,乳腺癌患者维生素 D 水平低于健康女性,维生素 D 缺乏率更高,提示维生素 D 缺乏与乳腺癌发病密切相关。基于此,本研究对是否能够通过调控乳腺癌高危人群的维生素 D 水平来预防乳腺癌发生进行了探讨。

本研究显示,乳腺癌筛查可帮助高危人群早期检出乳腺癌。观察组干预依从率低于对照组,其原因可能是在常规干预基础上加用了药物干预,导致部分受检者不能定期、定量用药,这就说明本研究还有极大的优化空间。在两组患者干预 1 年后,观察组 25(OH)D 水平高于对照组,BI-RADS 3~5 级例数更少,说明维生素 D 可以干预乳腺癌的发展,这与沙昱彤等^[10]的研究结果一致。ER、PR 均是参与乳腺上皮细胞生物学行为的重要受体,当其表达量上升至一定水平时,可导致乳腺上皮细胞形态学发生改变。本研究中,观察组 ER、PR 阳性率更低,提示观察组较对照组患病风险更小。可能是因为维生素 D 经人体血液循环进入肝脏后,由相关酶作用转化为 25(OH)D,而 25(OH)D 又可进一步调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制乳腺癌干细胞活性,从而发挥肿瘤抑制作用^[11]。但应当注意的是,两组干预 1 年后乳腺癌发病率并无明显差异,这可能是因为本次随访时间较短,而维生素 D 需要长期使用才可发挥作用,可进一步开展长期研究以探讨维生素 D 对乳腺癌发生的干预效果。

综上所述,对具备乳腺癌高危因素的中老年人群进行筛查可早期发现疾病,对于此类患者,给予维生素 D 干预可减缓疾病发展,但其对乳腺癌发生的干预效果还需长期的临床研究。

参考文献

[1] 闫贻忠,王新宇,陈瑜,等. 2010—2017 年新疆石河子市女性乳腺癌流行趋势分析[J]. 中国肿瘤,2019,28(9):689-693.

[2] 唐妍彦,邵清,严海东,等. 2015—2017 年江阴市女性乳腺癌筛查结果及影响因素[J]. 职业与健康,2019,35(15):2102-2105.

[3] 张瑞苹,禹松林,程敬琦,等. 青年人群及中老年人维生素 D 营养状态分析[J]. 中华检验医学杂志,2017,31(40):692.

[4] 刘静,钟玲,陈庆秋,等. 乳腺癌发生过程中 ER、PR、HER-2 及 WT1 蛋白表达变化的研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2019,24(8):722-726.

[5] 李育婵,邓颖华,杨丽丽,等. 超声 BI-RADS 分级在医院-社区一体化对高危人群乳腺癌筛查中的价值[J]. 现代医学影像学,2018,27(2):613-614. (下转第 3252 页)

表 3 两组患者临床治疗效果的比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	35	13(37.14)	18(51.43)	4(11.43)	31(88.57)*
对照组	35	6(17.14)	17(48.57)	12(34.29)	23(65.71)

注：与对照组比较，* P<0.05。

3 讨 论

随着人们生活方式的改变,肥胖率的增加,T2DM 的患病率也急速增加,严重影响人们身心健康。糖尿病及大血管病变与炎症反应有关^[6],糖尿病导致的大血管病变主要是动脉粥样硬化,为一种炎症疾病。炎症因子 TNF-α、IL-6、CRP 等引起 T2DM 患者发生慢性并发症的原因可能为体内脂肪组织、免疫系统相互作用后,引起胰岛 β 细胞结构与功能障碍或诱发胰岛素抵抗。中医学认为糖尿病属“消渴”范畴,起病初期为气阴两虚,消渴日久,热灼津亏,伤阴耗气而致瘀血内生。由此可见,热毒、瘀毒是糖尿病发展过程中形成的,同时也是致病因素之一,贯穿整个疾病的发展过程。以 TNF-α、IL-6、CRP 为代表的炎症因子会导致胰岛素抵抗,造成血糖堆积,进一步加重体内炎症反应,形成恶性循环。而且炎症反应导致氧化应激并形成大量氧自由基,损伤胰岛 β 细胞,加重患者病情^[7]。这些炎症因子被认为是中医学“内生之毒”的范畴。

针对糖尿病气阴耗伤及热毒蕴结的病机特点,治疗时阴伤要滋养,热毒要清解,本课题组在多年实践的基础上制成有效中药制剂复方马齿苋颗粒。配方中马齿苋清热解毒、凉血止血;生地养阴生津,清热凉血;山茱萸补益肝肾,收敛固涩;黄芪补气健脾;天花粉清热泻火,生津止渴,排脓消肿。现代药理研究证明,马齿苋含有较多的 ω-3 脂肪酸、谷胱甘肽、多糖和黄酮类成分,均具有很好的调节血脂、降血糖、抗肿瘤、抗氧化作用^[8],从而发挥改善胰岛素抵抗的作用。生地中含有的地黄梓醇、地黄寡糖能明显降低糖尿病模型动物的血糖,地黄梓醇还能改善糖耐量、调节血脂。山茱萸具有降糖、调节免疫、抗氧化、抗血小板聚集等作用,动物实验研究表明,山茱萸活性成分总萜在抑制葡萄糖体内吸收、促进葡萄糖利用等方面具有较明显的作用,可通过非胰岛素依赖途径发挥降糖作用^[9]。黄芪含有苷类、氨基酸、多糖等物质,能减少蛋

白尿,调节糖、脂代谢紊乱,改善高凝状态。有研究表明,黄芪甲苷具有降糖降脂、抑制氧化应激与炎症反应的作用,动物及细胞实验显示其能改善糖尿病大血管及微血管病变^[10]。天花粉中的凝集素有一定的降血糖、调血脂作用^[11]。

综上所述,复方马齿苋颗粒能明显改善 T2DM 患者的临床症状,降低患者血糖水平,能较明显地调节糖尿病患者炎症因子水平,具有临床推广价值。

参考文献

[1] ZHOU B, LU Y, HAJIFATHALIAN K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4. 4 million participants [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1513-1530.

[2] HALBAN P A, POLONSKY K S, BOWDEN D W, et al. β-Cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment [J]. Diabetes Care, 2014, 37(6): 1751-1758.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 34-86.

[4] 王华富, 叶一萍, 桂志红, 等. 滋阴清热法治疗糖尿病肾病患者的疗效观察 [J]. 海峡药学, 2014, 27(6): 110-112.

[5] 亚太地区 2 型糖尿病政策组. 2 型糖尿病实用目标和治疗 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2000, 21(1): 60-69.

[6] 张黎明, 高凌. 炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展 [J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1113-1116.

[7] 赵涛, 毕会民. 2 型糖尿病患者脂联素与炎症因子相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2015, 16(9): 1243-1244.

[8] 施文彩, 薛凡, 李菊红, 等. 马齿苋的药理活性研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2016, 16(4): 291-295.

[9] 范思思, 朱晶晶, 徐登球, 等. 山茱萸总萜的降糖作用途径研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 1014-1019.

[10] 尤良震, 林逸轩, 方朝晖, 等. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4700-4706.

[11] 李琼, 张鹏, 郭晨, 等. 天花粉凝集素对 2 型 KK-Ay 糖尿病小鼠血糖、血脂的调节作用 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2016, 60(2): 182-188.

(收稿日期: 2020-02-20 修回日期: 2020-08-01)

(上接第 3249 页)

[6] 张瑾, 陈薇, 刘蕾. 2017 年《NCCN 乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》[J]. 中国全科医学, 2017, 20(24): 2939-2943.

[7] 王珏, 蔡慧, 傅忠星, 等. 2004—2011 年上海市原卢湾区女性乳腺癌的发病率及死亡率分析 [J]. 中国临床医学, 2017, 24(5): 732-735.

[8] HU K, CALLEN D F, LI J, et al. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: a dose-response meta-analysis of cohort studies [J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2): 217-225.

[9] 李宁, 徐妙, 张维, 等. 乳腺癌患者放疗前后维生素 D 水平的变化 [J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(8): 108-112.

[10] 沙昱彤, 黄家明, 卢珍萍, 等. 维生素 D 调控 Wnt/β-catenin 信号通路抑制乳腺癌干细胞活性 [J]. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(4): 297-302.

[11] MONDUL A M, WEINSTEIN S J, LAYNE T M. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, Gaps, and challenges [J]. Epidemiol Rev, 2017, 39(1): 28-48.

(收稿日期: 2020-03-01 修回日期: 2020-08-01)