

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00420

• 研究快报 •

叶酸、同型半胱氨酸与胰腺癌关系的病例对照研究

郭爱珍, 蔡全才, 陈燕, 朱伟, 李淑德, 李兆申*

第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

[摘要] **目的:**探讨血浆叶酸、同型半胱氨酸与胰腺癌的关系。**方法:**采用病例对照研究设计,以胰腺癌初诊患者为病例组,社区健康人群为对照组。采用酶联免疫吸附法测量研究对象血浆叶酸、同型半胱氨酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆ 浓度,同时面对面调查其人口学特征、吸烟史、饮食习惯等因素。单因素分析分别采用 χ^2 检验或 *t* 检验。选择单因素分析中 $P \leq 0.25$ 的变量进行多因素 Logistic 回归分析。**结果:**共纳入胰腺癌病例 42 例,健康对照人群 42 例。单因素分析结果显示,两组血浆叶酸、同型半胱氨酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆ 浓度虽无明显差别 ($P > 0.05$),但这些因素均与胰腺癌潜在相关 ($P < 0.25$)。病例组蔬菜、水果、白肉和牛奶摄入量显著少于对照组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,叶酸、维生素 B₆ 和同型半胱氨酸的 OR 值(95% 可信区间)分别为 0.571(95% CI, 0.383~0.851)、0.750(95% CI, 0.557~1.011)和 1.514(95% CI, 0.986~2.326)。**结论:**血浆叶酸浓度增高可以降低胰腺癌发病风险,维生素 B₆ 可能是胰腺癌的保护因素,同型半胱氨酸可能是胰腺癌的危险因素。

[关键词] 胰腺肿瘤; 叶酸; 同型半胱氨酸; 病例对照研究**[中图分类号]** R 735.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0420-04

Relationship of folic acid, homocysteine with pancreatic cancer: a case-control study

GUO Ai-zhen, CAI Quan-cai, CHEN Yan, ZHU Wei, LI Shu-de, LI Zhao-shen*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To study the relationship of folic acid, homocysteine with pancreatic cancer. **Methods:** A case-control study was performed in which the case group was defined as patients with newly diagnosed pancreatic cancer and the control group were population-based healthy individuals. ELISA assay was used to determine the plasma levels of folic acid, homocysteine, vitamin B₆ and vitamin B₁₂ in all the subjects. The general information (such as demology data, smoking history, diet, etc) was collected by face to face talking using a standard questionnaire. Univariate analyses were performed using Chi-square tests for nominal variables and unpair *t*-tests for continuous variables. The variables with a *P* value no more than 0.25 in univariate analyses were selected as candidate variables for a multivariate logistic regression analysis. **Results:** Forty-two patients with pancreatic cancer and 42 healthy individuals were included in the present study. The results of univariate analyses showed that the plasma folic acid, homocysteine, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$); they were potentially associated with pancreatic cancer ($P < 0.25$), but were not significant risk factors ($P > 0.05$). The consumptions of vegetables, fruits, white meat and milk in case group was significantly less in the pancreatic cancer group than in the control group ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the odds ratios (95% CI) of plasma folic acid, vitamin B₆, and homocysteine for pancreatic cancer were 0.571 (0.383-0.851), 0.750 (0.557-1.011), and 1.514 (0.986-2.326), respectively. **Conclusion:** Increased plasma folic acid can decrease the risk of pancreatic cancer. Plasma vitamin B₆ might be a protective factor and homocysteine might be a risk factor of pancreatic cancer.

[KEY WORDS] pancreatic neoplasms; folic acid; homocysteine; case-control study

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4): 420-423]

胰腺癌是消化系常见的恶性肿瘤,近年来,其发病率呈上升趋势。然而由于缺乏有效的早期诊断和治疗方法,胰腺癌患者的预后很差,5 年生存率小于

5%^[1]。因此,寻找胰腺癌的病因,并制定相应的预防措施非常迫切。目前,饮食相关因素与胰腺癌发病的关系是研究热点。文献报道^[2-5]倾向认为叶酸、

[收稿日期] 2008-07-15 **[接受日期]** 2009-02-20**[作者简介]** 郭爱珍, 硕士, 住院医师. E-mail: guoai zhen2005@yahoo. com. cn

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81873241, E-mail: zhsLi@81890. net

维生素 B₁₂、维生素 B₆是胰腺癌的保护因素,但结果并非完全一致。同型半胱氨酸是体内蛋氨酸循环的重要中间产物。叶酸或维生素 B₁₂、维生素 B₆缺乏均可导致高同型半胱氨酸血症。已有文献报道,高同型半胱氨酸血症是乳腺癌等恶性肿瘤的危险因素^[6]。由于高同型半胱氨酸血症可能导致胰腺 K-ras 基因突变^[7],而 K-ras 基因突变是胰腺癌早期分子事件^[8],推测高同型半胱氨酸血症可能是胰腺癌的危险因素。本研究拟采用病例对照研究设计,探讨血浆叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆和同型半胱氨酸与胰腺癌的关系,旨在为胰腺癌的预防控制提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 采取病例对照研究设计。病例人群来自长海医院确诊的胰腺癌患者,诊断标准根据文献^[9-10]拟定,满足以下三条之一:(1)影像学或外科检查发现胰腺包块,且具有病理诊断;(2)影像学或外科检查发现胰腺包块,虽无病理诊断,但出现肝脏转移或者局部侵袭;(3)影像学或外科检查发现胰腺包块,虽无病理诊断,但出现胰腺癌典型症状、体征,并且短期随访(2个月)出现病情迅速恶化。符合第一条,即具有病理诊断的有25例,符合第二条的有5例,符合第三条的有12例。病例纳入标准为:(1)初诊病例;(2)临床诊断为胰腺癌或者肿瘤病理类型为胰腺导管腺癌;(3)年龄≥40岁;(4)可获得有关暴露信息和空腹静脉血的标本;(5)汉族。排除标准为患以下疾病者:其他肿瘤、冠心病、脑卒中、血管栓塞性疾病、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、甲亢、糖尿病、肝硬化、肾功能不全、高同型半胱氨酸遗传病、慢性炎症性肠病、类风湿性关节炎;使用以下药物者:苯妥英钠、甲氨蝶呤、左旋多巴。

对照组主要来自社区健康人群,纳入标准为:(1)能获得空腹静脉血标本及有关暴露信息;同意参加本课题研究;(2)汉族健康体检人群;(3)年龄≥40岁。对照组排除标准与病例组相同。所有研究对象均知情同意。

1.2 标本采集与检测方法 采用EDTA抗凝管收集病例人群治疗前和对照人群的清晨空腹静脉血2 ml,2 500×g离心10 min后取上清液分装并置于-80℃深低温冰箱保存待用。采用ELISA检测血浆中叶酸、同型半胱氨酸、维生素 B₁₂及维生素 B₆的浓度。试剂盒由美国ADL公司生产。

1.3 问卷调查内容和方法 采用自制调查问卷,对研究对象进行面对面调查。调查内容包括:人口学特征、吸烟史、饮酒史、饮食习惯等。为保证调查质量,所有调查员均经过统一的培训,所有诊断均经临床专家最终审核。调查资料由两人两次录入计算机,并对每个变量进行范围和逻辑校对以确保数据质量。

1.4 统计学处理 应用SPSS 15.0软件进行统计学处理。根据数据性质,分别采用 χ^2 检验和 t 检验进行单因素分析,比较两组各项调查因素及实验室检测指标有无明显差异。选择单因素分析中 $P\leq 0.25$ 的因素进行多因素 Logistic 回归分析。计算各因素的OR值及其95%可信区间。所有统计学分析均采用双侧检验, $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 2007年10月至2008年4月期间从长海医院纳入确诊的胰腺癌病例42例,从社区健康人群中选取对照人群42例。两组男女比例均为23:19。两组年龄在45~80岁,病例组年龄平均为(62.64±9.66)岁,对照组为(62.17±9.38)岁,差别无统计学意义($P=0.819$)。两组在性别和年龄上均均衡可比。

2.2 单因素分析 从表1可以看出,两组血浆叶酸($P=0.118$)、维生素 B₆($P=0.173$)、维生素 B₁₂($P=0.228$)、同型半胱氨酸($P=0.212$)均无显著差别。病例组蔬菜、水果、白肉(本研究中红肉指红色的肉,包括猪肉、牛肉和羊肉;白肉指白色的肉,包括鸡肉、鸭肉和鱼肉)和牛奶的摄入量低于对照组,差别有统计学意义($P<0.05$),其他潜在混杂因素在两组分布均衡可比。

2.3 多因素 Logistic 分析 将单因素分析中 $P\leq 0.25$ 因素作为候选变量,包括蔬菜、水果、牛奶、蛋类、白肉、红肉、咖啡、血浆同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂和维生素 B₆进行多因素 Logistic 分析。从表2可见,血浆叶酸和维生素 B₆可能是胰腺癌独立的保护因素,而同型半胱氨酸可能是胰腺癌的危险因素。

3 讨论

近年来,叶酸、维生素 B₆及维生素 B₁₂与胰腺癌的关系是研究热点,但研究结果并非完全一致^[2-5]。一些研究认为,叶酸等营养素的缺乏可以导致胰腺

表 1 单因素分析结果

Tab 1 Results of univariate analyses

(N=42)

Factor	Normal control	Pancreatic cancer patients	P
Homocysteine $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	8.50±2.09	10.92±12.20	0.212
Folic acid $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	13.41±10.25	10.89±1.48	0.118
Vitamine B ₁₂ $\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$	308.33±359.67	239.81±47.42	0.228
Vitamine B ₆ $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	12.26±14.41	9.15±2.81	0.173
Smoking(n)			0.525
No	28	30	
Yes	14	12	
Alcohol(n)			0.643
No	27	29	
Yes	15	13	
Vegetables(n)			<0.001
Never	0	4	
Sometimes	0	2	
Often	10	24	
Everyday	32	12	
Fruits(n)			<0.001
Never	0	4	
Sometimes	7	26	
Often	22	7	
Everyday	13	5	
Red meat(n)			0.208
Never	1	6	
Sometimes	16	13	
Often	21	21	
Everyday	4	2	
White meat(n)			0.012
Never	0	4	
Sometimes	16	24	
Often	26	13	
Everyday	0	1	
Eggs			0.059
Never	0	5	
Sometimes	5	6	
Often	23	24	
Everyday	14	7	
Milk			<0.001
Never	10	14	
Sometimes	7	22	
Often	8	5	
Everyday	17	1	
Coffee			0.155
Never	29	37	
Sometimes	11	4	
Often	1	1	
Everyday	1	0	

癌发生风险增加。Stolzenberg-Solomon 等^[2]从 29 144名芬兰男性吸烟者队列中选取 126 例胰腺癌患者和 247 例正常对照者进行巢式病例对照研究,发现血清中叶酸和维生素 B₆浓度与胰腺癌发生呈负相关关系,摄入充足的叶酸、维生素 B₆可以减少胰腺癌发病风险(OR = 0.45, 95% CI 0.24 ~ 0.82)。Larsson 等^[3]对 81 992 名瑞典健康人群进行前瞻性队列研究,膳食问卷调查后平均随访 6.8 年后出现 135 名胰腺癌患者,多因素分析后发现膳食叶酸摄入和总叶酸水平与胰腺癌发病风险呈负相关关系;叶酸高摄入组(≥350 μg/d)与低摄入组(<200 μg/d)在膳食叶酸摄入的相对危险度为 0.25 (95% CI 0.11~0.59, P_{trend}=0.002)。Stolzenberg-Solomon 等^[4]对 27 101 名芬兰男性吸烟健康者(50~69 岁)进行队列研究,问卷调查后随访 13 年,出现 157 名胰腺癌患者,发现增加膳食叶酸可以降低胰腺癌发生风险(OR = 0.52, 95% CI 0.31~0.87, P_{trend}=0.05)。但也有研究报道,叶酸、维生素 B₆与胰腺癌的发生无明显关系。Schernhammer 等^[5]从 4 个大的研究队列中选出 208 例胰腺癌患者和 623 名健康者进行病例对照研究,发现血浆叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆与胰腺癌发病风险无关,OR 值分别为 1.20 (95% CI, 0.76~1.91), 0.91(95% CI, 0.57~1.46) 和 0.80(95% CI, 0.51~1.25)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

Tab 2 Results of multivariate analyses

Factor	OR	95%CI	P
Homocysteine	1.514	0.986-2.326	0.058
Folic acid	0.571	0.383-0.851	0.006
Vitamine B ₆	0.750	0.557-1.011	0.059

本研究采用成组匹配的病例对照研究设计,多因素 Logistic 回归分析发现,叶酸、维生素 B₆是胰腺癌的保护因素,增加叶酸的摄入可减少胰腺癌的发病风险。这与文献^[2-4]结果相一致。其机制可能是膳食叶酸缺乏,可以使 S-腺苷蛋氨酸减少,而 S-腺苷蛋氨酸作为一碳单位的直接供体,影响胞嘧啶的甲基化,导致 DNA 合成错误;同时叶酸减少造成 5,10-甲基四氢叶酸生成减少,进而使胸腺嘧啶合成减少,影响 DNA 修复。如果叶酸持续缺乏,则使脱氧核苷酸在前体聚集中发生不平衡,在 DNA 的修复中发生

障碍,导致 DNA 双链断裂,染色体断裂,最后导致癌症的发生使癌基因或抑癌基因发生变化,导致肿瘤的发生^[11]。

关于同型半胱氨酸与胰腺癌的关系,目前研究甚少。同型半胱氨酸作为一碳代谢的重要中间产物,与叶酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆ 代谢有密切的关系,其代谢可能会影响 DNA 的稳定性。有学者认为同型半胱氨酸氧化过程中产生可产生自由基,能促进 DNA 氧化并最终导致肿瘤发生。实验研究认为,血浆同型半胱氨酸水平升高可以及时反映肿瘤细胞的活动性,提示术后肿瘤再发^[12]。

在本研究中,我们初步探讨了同型半胱氨酸与胰腺癌之间的关系,结果显示同型半胱氨酸是胰腺癌的危险因素。推测原因可能是,同型半胱氨酸氧化过程中可产生氧自由基,使 K-ras 基因发生了突变^[7],而 K-ras 突变促进了胰腺癌的发生。但具体机制仍待进一步研究。

吸烟和年龄是目前公认的胰腺癌的危险因素^[13]。在本研究中,吸烟、年龄等潜在混杂因素在两组分布均衡可比,避免了其对研究结果的影响。但本研究可能存在以下缺陷:(1)本研究属单中心病例对照研究,可能存在选择偏倚;(2)血浆叶酸、同型半胱氨酸等浓度仅反映标本采集时信息,难以进行因果联系的推断;(3)吸烟、饮食习惯等信息均经回忆获得,难以避免回忆偏倚。虽然本研究有其局限性,影响因素叶酸、维生素 B₆ 和同型半胱氨酸与胰腺癌均为弱相关,仍需大样本搜集研究进一步证实,但研究结果具有一定的参考价值,可望为胰腺癌预防提供科学依据。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M J. Cancer statistics, 2007[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57: 43-66.
[2] Stolzenberg-Solomon R Z, Albanes D, Nieto F J, Hartman T

- J, Tangrea J A, Rautalahti M, et al. Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91: 535-541.
[3] Larsson S C, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98: 407-413.
[4] Stolzenberg-Solomon R Z, Pietinen P, Barrett M J, Taylor P R, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers[J]. Am J Epidemiol, 2001, 153: 680-687.
[5] Schernhammer E, Wolpin B, Rifai N, Cochrane B, Manson J A, Ma J, et al. Plasma folate, vitamin B₆, vitamin B₁₂, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts [J]. Cancer Res, 2007, 67: 5553-5560.
[6] Chou Y C, Lee M S, Wu M H, Shih H L, Yang T, Yu CP, et al. Plasma homocysteine as a metabolic risk factor for breast cancer: findings from a case-control study in Taiwan[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 101: 199-205.
[7] Shen H M, Ong C N. Mutations of the p53 tumor suppressor gene and ras oncogenes in aflatoxin hepatocarcinogenesis[J]. Mutat Res, 1996, 366: 23-44.
[8] Deramaut T, Rustgi A K. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer[J]. BiochimBiophys Acta, 2005, 1756: 97-101.
[9] Silverman D T, Schiffman M, Devesa S. Diagnostic certainty in pancreatic cancer[J]. J Clin Epidemiol, 1996, 49: 601-603.
[10] Silverman D T, Swanson C A, Gridley G, Wacholder S, Greenberg R S, Brown LM, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews[J]. J Natl Cancer Inst, 1998: 1710-1719.
[11] Duthie S J, Narayanan S, Brand G M, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability[J]. J Nutr, 2002, 132(8 Suppl): 2444S-2449S.
[12] Wu L L, Wu J T. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker[J]. Clinica Chimica Acta, 2002, 322(1-2): 21-28.
[13] Lowenfel A B, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006, 20: 197-209.

[本文编辑] 孙岩

欢迎订阅

《第二军医大学学报》

ISSN 0258-879X
CN 31-1001/R

JOURNAL OF MEDICAL COLLEGES OF PLA

ISSN 1000-1948
CN 31-1002/R

上海市翔殷路 800 号(邮编:200433) 邮发代号:4-373

上海市翔殷路 800 号(邮编:200433) 邮发代号:4-725