

不同诊断标准下乳腺癌患者维生素 D 状态的差异及药物处置情况调查

胡兰, 范芳芳, 姚莉, 郑丽丽, 姜倩

(新疆医科大学附属中医医院 药学部, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的:通过比较运用不同标准评价乳腺癌患者维生素 D 状态的差异及防治现状, 找寻最佳证据以指导临床规范补充维生素 D。**方法:**对 87 例女性乳腺癌患者进行回顾性研究, 记录患者年龄、体重指数、25-羟基维生素 D₃ 测定值、合并危险因素和药物防治情况的信息, 25-羟基维生素 D₃ 测定值分别依照来自中国和国外的两个判定标准进行评价, 所有数据用 Excell 表格进行处理, 用例数及百分率描述数据。**结果:**87 例女性乳腺癌患者中, 参照中国指南 16 例 (18.39%) 维生素 D 缺乏; 25 例 (28.74%) 维生素 D 不足; 46 例 (52.87%) 维生素 D 水平适宜。参照国际指南 41 例 (47.12%) 维生素 D 缺乏; 34 例 (39.08%) 维生素 D 不足; 12 例 (13.80%) 维生素 D 水平适宜。87 例患者中有 37 例口服碳酸钙 D₃ 片做为维生素 D 补充主要来源。**结论:**两种评价标准均显示乳腺癌患者维生素 D 缺乏或不足存在一定发生率, 临床医生应结合患者个体情况, 对需要进行维生素 D 补充的乳腺癌患者选择合适的药物和剂量。

【关键词】乳腺癌; 25-羟基维生素 D₃; 维生素 D 状态; 治疗决策

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)08-0046-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.011

Differences in vitamin D status in breast cancer patients under different diagnostic criteria and its effect on drug therapy

HU Lan, FAN Fang-fang, YAO Li, ZHENG Li-li, JIANG Qian

(Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medical Hospital Affiliated to college of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

【Abstract】 Objective: By comparing the differences in vitamin D status evaluated under different criteria, provide references to the prevention and treatment of vitamin D supplement in breast cancer patients. **Methods:** A retrospective study was conducted in 87 cases of female breast cancer patients. The data of age, body mass index, the levels of 25-hydroxyvitamin D₃, combined risk factors and drug intervention were recorded. The levels of 25-hydroxyvitamin D₃ were evaluated according to China and international criteria respectively. All data was processed with excel. **Results:** According to Chinese guideline, 16 cases (18.39%) were vitamin D deficiency; 25 cases (28.74%) were insufficient vitamin D and 46 cases (52.87%) with suitable vitamin D level. Forty-one patients (47.12%) with vitamin D deficiency, 34 (39.08%) with insufficient vitamin D, and 12 (13.80%) with suitable vitamin D levels were found among the 87 patients, according to international guideline. 37 cases among 87 patients had oral calcium carbonate D₃ as the main source of vitamin D supplementation. **Conclusion:** Both evaluation criteria showed that there were certain incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in breast cancer patients. Clinicians should choose appropriate drugs and doses for breast cancer patients who need vitamin D supplementation.

【Key words】 breast cancer; 25-hydroxyvitamin D₃; vitamin D status; treatment decision

维生素 D 在临床治疗中的重要性日益凸显。乳腺癌是全球女性恶性肿瘤死亡的主要原因, 临床研究^[1-4]指出, 维生素 D 缺乏是与乳腺癌较高的发病率和不良预后相关的一个影响因素。因此, 规范防治乳腺癌患者的维生素 D 缺乏将会使乳腺

癌患者获得钙代谢以外的益处。目前维生素 D 缺乏症实验室标准尚不统一, 对指导临床制定药物治疗方案产生了一定影响。检测血清 25-羟基维生素 D₃[25(OH)-D₃] 是评价维生素 D 状态的最好方法^[5]。本研究拟以中国《维生素 D 与成年人骨骼健

[收稿日期] 2017-04-10

[基金项目] 新疆医科大学 2016 年科研创新基金 (ZYY201604)

[作者简介] 胡兰, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0991) 5887716; E-mail: enjoycoconut@sina.com

康应用指南》(2014年标准版)^[5](以下简称:中国指南)和国际《维生素D缺乏的评估、治疗和预防:内分泌学会临床实践指南》^[6](以下简称:国际指南)为评价标准,评价不同标准下乳腺癌患者维生素D状态的差异及药物防治情况,以期为寻找最佳证据指导临床合理用药提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

新疆医科大学附属中医医院2016年1—10月诊断为乳腺癌,且进行血清25(OH)-D₃测定的女性住院患者。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 患者年龄、体重指数、25(OH)-D₃测定值及药物防治情况。

1.2.2 维生素D状态的判定 患者血清25(OH)D₃含量的检测方法为电化学发光法(CLIA)。依照中国指南^[5]判定标准记录患者信息:①<30 nmol·L⁻¹,为维生素D缺乏;②30~49.9 nmol·L⁻¹,特定人群为维生素D不足;③≥50 nmol·L⁻¹,为足够状态。依照国际指南^[6]判定标准记录患者信息:①<50 nmol·L⁻¹,为维生素D缺乏;②50~74.9 nmol·L⁻¹,为维生素D不足;③≥75 nmol·L⁻¹,为足够状态。

1.2.3 药物防治方案评价 依照中国指南推荐,对患者25(OH)-D₃测定结果进行防治方案合理性评价:血清25(OH)-D₃浓度①<30 nmol·L⁻¹,给予治疗;②30~49.9 nmol·L⁻¹,具有下列高危因素者考虑治疗:a.脆性骨折、有骨质疏松病史或骨折高风险;b.应用抗骨吸收药物治疗骨病;c.具有症状疑为维生素D缺乏症所导致;d.具有发生维生素D缺乏

症的相关风险因素,如日光曝露不足、宗教或文化着装、黑皮肤等;e.甲状旁腺素升高;f.应用抗癫痫药物或口服糖皮质激素;g.吸收不良相关情况。记录临床实际处置情况,评价防治合理性。③≥50 nmol·L⁻¹,不选择药物,通过日光曝露和饮食干预。

2 结果

2.1 患者基本情况

共观察女性患者87例,6例来自乳腺外科,81例来自肿瘤内科。患者年龄35~81岁,平均(56.9±10.7)岁,体质指数(BMI)为(25.0±3.4) kg·m⁻²。

2.2 不同诊断标准下,不同年龄、BMI患者的维生素D状态

依照国际指南判定标准,47.12%患者维生素D缺乏,39.08%患者维生素D不足,两者占调查患者的86.20%;依照中国指南标准,18.39%患者维生素D缺乏,28.74%患者维生素D不足,两者占调查患者的47.13%。详见表1。

2.3 调查对象维生素D防治情况

依据中国指南标准,68.75%维生素D缺乏患者(11/16)未进行药物防治,48.00%的维生素不足患者(12/25)未进行药物治疗,而有52.17%(24/46)的维生素充足患者却补充了维生素D。40.22%患者(35/87)正在服用芳香化酶抑制剂(AI),其中68.57%患者(24/35)补充维生素D。25.29%患者(22/87)使用唑来膦酸,其中86.36%(19/22)补充维生素D。使用的维生素D主要为口服碳酸钙D₃片,有3例患者口服骨化三醇,2例肌注维生素D₃注射液。

表1 不同诊断标准下,不同年龄、BMI的女性乳腺癌患者维生素D状态 [nmol·L⁻¹,n(%)]

患者	维生素D缺乏		维生素D不足		维生素D足够	
	<30	<50	30~49.9	50~74.9	≥50	≥75
年龄(年)						
<45	4(25.00)	6(14.63)	2(8.00)	5(14.71)	6(13.04)	1(8.33)
45~50	3(18.75)	6(14.63)	3(12.00)	3(8.82)	5(10.87)	2(16.67)
≥50	9(56.25)	29(70.73)	20(80.00)	26(76.47)	35(76.09)	9(75.00)
BMI(kg·m ⁻²)						
18.5~25	8(50.00)	21(51.22)	13(52.00)	22(64.71)	31(67.39)	9(75.00)
25~30	6(37.50)	15(36.59)	9(36.00)	7(20.59)	8(17.39)	1(8.33)
≥30	2(12.50)	5(12.19)	3(12.00)	5(14.71)	7(15.22)	2(16.67)

3 讨论

目前维生素D状态判定比较权威的标准来自于国际《维生素D缺乏的评估、治疗和预防：内分泌学会临床实践指南》^[6]和我国的《维生素D与成年人骨骼健康应用指南》^[5]。国内相关研究^[7-8]以采用国际指南提供的标准较多。从此次血清25(OH)-D₃检测结果可见，无论是用哪一种判断标准，维生素D缺乏及不足在调查的乳腺癌患者中存在一定发生率。本次调查发现，与国际指南提供的判断标准相比，中国指南判定标准阈值偏低。维生素D状态判定目前尚无统一的判定标准。不一致的判定标准将会导致部分患者可能被过度诊断，接受不必要的治疗，部分患者被低估，导致需要补充维生素D的患者没有接受药物治疗或者药物治疗剂量偏低。因此，准确、统一的血清25(OH)-D₃判定标准对于后期有效的防治起到决定性作用。国际指南以西方人群为研究对象，而中国指南符合我国国情，在密切结合中国流行病学特点、遗传学背景、医疗经济状况、生活习惯基础上总结而来，是指导中国临床工作的唯一依据。因此，在期待更有证据支持的研究结果问世的同时，现阶段应将中国指南推荐的判定标准作为维生素D状态的评价标准。研究^[9]表明，25(OH)-D₃水平与患者的年龄和体脂百分比呈负相关，本次研究纳入样本量有限，尚不足以说明之间相关性。

临床应提高对维生素D缺乏患者补充维生素D的认识。除了依据血清25(OH)-D₃判定维生素D状态，给予维生素D缺乏及不足的部分患者维生素D治疗，乳腺癌患者补充维生素D还应结合患者自身情况个体化治疗。绝经后乳腺癌患者接受芳香化酶抑制剂(AI)会加速增加骨丢失，进而增加发生骨质疏松乃至骨折的风险，相关指南^[10-11]已推荐此类患者补充维生素D。此次调查结果显示，乳腺外科进行血清25(OH)-D₃测定的患者人数占比6.89%(6/87)，明显偏低。新辅助化疗后维生素D水平的显著降低，适时进行防治可能有利于骨骼健康和可能的乳腺癌结局^[12]。外科有更多乳腺癌患者初治机会，应关注维生素D状态监测，以争取让更多的乳腺癌患者尽可能早一些时间获益。

口服维生素D₃是维生素D缺乏症的首选治疗选择。摄入足量的维生素D对于维持骨密度至关重要，当维生素D和钙剂一起与唑来膦酸联合使用时，

维生素D的建议剂量为400~800 IU·d⁻¹；治疗骨质疏松症剂量为800~1 200 IU·d⁻¹^[10]。碳酸钙D₃片每片含维生素D₃125 IU，不适宜作为乳腺癌患者维生素D缺乏症的治疗选择。

鉴于维生素D在乳腺癌治疗中的重要地位，维生素D制剂的使用宜结合乳腺癌疾病治疗特点及患者个体情况，遵循我国现有证据和指南的指引，对合适的患者给予足量、安全、有效的维生素D补充剂。

【参考文献】

- [1] Janbabai G, Shekarri R, Hassanzadeh H, et al. A survey on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D level and tumor characteristics in patients with breast cancer [J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2016, 10(1):30-36.
- [2] Kolben T, Hary T, Holdt L M, et al. Thyroid hormones and vitamin D in patients with breast cancer with mutations in *BRCA1* or *BRCA2* genes[J]. Anticancer research, 2016, 36 (6): 3185-3190.
- [3] Jamshidinaeini Y, Akbari M E, Abdollahi M, et al. Vitamin D status and risk of breast cancer in Iranian women: a case-control study[J]. Journal of the American College of Nutrition, 2016, 35(7): 639-646.
- [4] Palmer J R, Gerlovin H, Bethea T N, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D in relation to incidence of breast cancer in a large cohort of African American women[J]. Breast cancer research, 2016, 18 (1): 86.
- [5] 中国老年学学会骨质疏松委员会维生素D学科组专业委员会《维生素D与成年人骨骼健康应用指南》(2014年标准版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9):1011-1029.
- [6] Michael F, Holick, Neil C, Binkley, et al. Bischoff-Ferrari, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-30.
- [7] 王琪, 刘敏燕, 李春霖, 等. 中老年男性人群维生素D水平及其与肌力跌倒风险的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(2):154-158.
- [8] 董玉洁, 韩璐, 任淑荣, 等. 补充维生素D对老年原发性高血压病患者血压及血糖的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 17(7):781-791.
- [9] Acevedo F, Perez V, Perez-Sepulveda, et al. A high prevalence of vitamin D deficiency in women with breast cancer: the first Chilean study[J]. The Breast, 2016(29):29 39-43.
- [10] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组. 绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7):554-558.
- [11] Tremollieres F A, Ceausu I, Depypere H, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement[J]. Maturitas, 2017(95):65-71.
- [12] Charehbili A, Hamdy N A, Smit V T, et al. Vitamin D (25-OH)-D₃ status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II / III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10-01) [J]. The Breast (Edinburgh, Scotland), 2016(25):69-74.