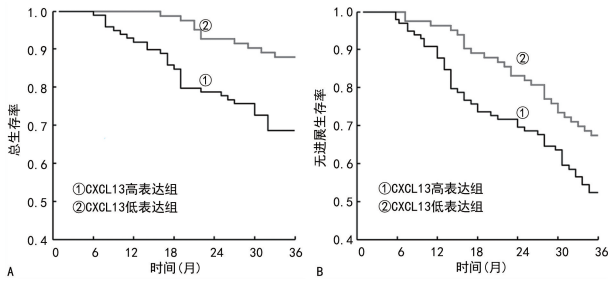


注:A 为总生存情况;B 为无进展生存情况。

图 2 TARC 高表达组与低表达组 3 年 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



注:A 为总生存情况;B 为无进展生存情况。

图 3 CXCL13 高表达组与低表达组 3 年 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

DLBCL 是一种恶性侵袭性淋巴瘤,其发病原因和机制尚不明确,有研究认为免疫功能失调、炎症反应、病毒感染、遗传突变等因素会导致 DLBCL 发病风险增加,但尚未达成共识^[10-11]。DLBCL 的治疗方案已日趋成熟和规范,但仍有复发或难治性病例对化疗反应差或化疗失败。肿瘤微环境存在大量趋化因子及免疫调节因子,参与 DLBCL 的癌细胞增殖、侵袭过程^[12]。TARC 是调控 Th0 向 Th1/Th2 分化及募集 Th2 的重要因子^[13],CXCL13 通过招募表达 CXCR5 的 B、T 细胞在抗肿瘤免疫过程中发挥重要作用^[14]。TARC、CXCL13 在 DLBCL 免疫微环境中可能扮演重要角色。

本研究发现,DLBCL 组治疗前血清 TARC、CXCL13 水平高于对照组,无效组治疗前血清 TARC、CXCL13 水平高于有效组,提示 DLBCL 患者血清 TARC、CXCL13 水平异常升高,治疗前 TARC、CXCL13 低表达的患者能够获得更好的化疗效果。在 DLBCL 中,微环境为癌细胞生存及增殖提供重要条件,并为疾病进展、耐药/复发作出关键贡献^[15]。YUAN 等^[16]报道指出,他泽司他可通过激活 B 细胞淋巴瘤细胞中趋化因子配体 17/TARC 信号通路,从而促进 T 细胞募集,激活抗淋巴瘤反应。研究证实,阻断 TARC 信号转导从而抑制病理性 Th2 募集是经典霍奇金淋巴瘤的治疗策略之一^[17]。TARC 水平升高促进 Th1/Th2 失衡,导致 DLBCL 免疫功能失

调,本研究中 TARC 低表达 DLBCL 患者表现出更好临床疗效可能与 TARC 通过负向调节机体先天免疫从而影响治疗的反应性有关^[18-19]。MAKHLOUF 等^[20]报道,CXCL13 特异性受体 CXCR5 基因多态性与 DLBCL 发病风险有关,CXCR5 是 CXCL13 的唯一受体。本研究中血清 CXCL13 水平上升的患者化疗效果更差,分析可能与 CXCL13 上调,损害 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤免疫功能,利于肿瘤细胞躲避免疫系统攻击有关^[21]。

本研究 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,TARC、CXCL13 低表达患者的 3 年 OS、PFS 优于高表达患者,说明血清 TARC、CXCL13 低表达的 DLBCL 患者 PFS 和 OS 均延长。多因素 Logistic 回归分析结果显示,TARC 高表达及 CXCL13 高表达均是 DLBCL 患者预后和疾病进展的独立危险因素,此外,Ann Arbor 分期 III/VI 期是预后的独立危险因素、乳酸脱氢酶水平升高是 DLBCL 患者疾病进展的独立危险因素。本研究中 Ann Arbor 分期等临床病理因素对预后和疾病进展的影响与既往研究结果一致^[22-23]。LIU 等^[21]发现包括 TARC 在内的多种趋化因子在乳腺癌不同临床结局中表现出差异,提示 TARC 与 OS 密切相关;有研究报道血清 TARC 水平与胃癌病理分期及更差的预后关系密切^[23]。TARC 是调节病理性 Th2 募集的重要因子,在机体先天性免疫中发挥重要调控作用,故推测 TARC 水平异常升高后免疫细胞杀伤癌细胞能力减弱,导致复发或转移风险增加,生存期缩短。免疫逃逸是肿瘤转归不佳的重要机制之一,有研究指出,肾透明细胞癌组织中高水平 CXCL13⁺CD8⁺T 细胞浸润损害了总 CD8⁺T 细胞免疫功能,导致肿瘤细胞免疫逃逸及患者的不良临床结局^[24];JIN 等^[25]的研究发现 CXCL13⁺CD8⁺T 细胞浸润可能是癌症患者的独立预后指标。由此推测 CXCL13 高表达的 DLBCL 患者 CD8⁺细胞毒性 T 细胞免疫功能较低表达患者更差,且癌细胞更易逃逸,导致治疗生存期缩短。进一步的 ROC 曲线分析发现,依据上述 Logistic 回归结果构建的多因子(包括血清 TARC、CXCL13)预测评估模型,对 DLBCL 患者的预后、疾病进展均有较高的评估效能,其 AUC 均大于 0.8。

综上所述,DLBCL 患者血清 TARC、CXCL13 水平异常升高,血清 TARC、CXCL13 低表达 DLBCL 患者具有更好的化疗效果及预后,可为临床早期调整治疗策略、改善预后提供一定的参考依据。

参考文献

[1] 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10 002 例分析[J].诊断学理论与实践,

- 2012,11(2):111-115.
- [2] HE M Y, KRIDEL R. Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(8):2151-2165.
- [3] ZIJTREGTOP E A M, MEYER-WENTRUP F, WONG W C, et al. Plasma thymus and activation-regulated chemokine (TARC) as diagnostic marker in pediatric Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1):S152-S160.
- [4] XU T Q, CHAI J, WANG K J, et al. Tumor immune microenvironment components and checkpoint molecules in anaplastic variant of diffuse large B-Cell lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:638154.
- [5] 庄珩之, 李玮, 刘俊, 等. 血清 OPN、CXCL13、CXCL16 与宫颈癌根治术患者增殖基因表达及术后复发的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18):3514-3519.
- [6] WANG B, WANG M, AO D, et al. CXCL13-CXCR5 axis: regulation in inflammatory diseases and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5):188799.
- [7] MASOURIS I, MANZ K, PFIRRMANN M, et al. CXCL13 and CXCL9 CSF levels in central nervous system Lymphoma-diagnostic, therapeutic, and prognostic relevance[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:654543.
- [8] HE J J, XIONG X X, YANG H, et al. Defined tumor antigen-specific T cells potentiate personalized TCR-T cell therapy and prediction of immunotherapy response[J]. *Cell Res*, 2022, 32(6):530-542.
- [9] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(9):816-819.
- [10] BIERNAT M M, WRÓBEL T. Bacterial infection and Non-Hodgkin B-Cell lymphoma: interactions between pathogen, host and the tumor environment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7372.
- [11] LI S Y, YOUNG K H, MEDEIROS L J. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Pathology*, 2018, 50(1):74-87.
- [12] ZHOU X N, GUO S Z, SHI Y H. Comprehensive analysis of the expression and significance of CXCLs in human diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):2817.
- [13] NAKAYAMA T, MORIMOTO K, UCHIYAMA K, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine level is associated with the severity of chronic kidney disease-associated pruritus in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2022, 42(4):415-424.
- [14] HSIEH C H, JIAN C Z, LIN L I, et al. Potential role of CXCL13/CXCR5 signaling in immune checkpoint inhibitor treatment in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2):294.
- [15] 黄玉洁, 黄鑫, 郭宝平, 等. 基于肿瘤免疫微环境的弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(2):108-116.
- [16] YUAN H P, NISHIKORI M, OTSUKA Y, et al. The EZH2 inhibitor tazemetostat upregulates the expression of CCL17/TARC in B-cell lymphoma and enhances T-cell recruitment[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(11):4604-4616.
- [17] ZIJTREGTOP E A M, VAN DER STRATE I, BEISHUIZEN A, et al. Biology and clinical applicability of plasma thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in classical hodgkin lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4):884.
- [18] SHENG L S, FU D, CAO Y W, et al. Integrated genomic and transcriptomic analyses of diffuse large B-Cell lymphoma with multiple abnormal immunologic markers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:790720.
- [19] HEERAN A B, DUNNE M R, MORRISSEY M E, et al. The protein secretome is altered in rectal cancer tissue compared to normal rectal tissue, and alterations in the secretome induce enhanced innate immune responses[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3):571.
- [20] MAKHLOUF M M, RADWAN E R, KHORSHEH O M, et al. CXC chemokine receptor type 5 gene polymorphisms in a cohort of Egyptian patients with diffuse large B-Cell lymphoma[J]. *Pathobiology*, 2021, 88(3):211-217.
- [21] LIU B L, ZHANG Y Y, WANG D F, et al. Single-cell meta-analyses reveal responses of tumor-reactive CXCL13⁺ T cells to immune-checkpoint blockade[J]. *Nature Cancer*, 2022, 3(9):1123-1136.
- [22] 杨迪, 苏丽萍. 外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及其与乳酸脱氢酶比值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5):1563-1569.
- [23] 张会平, 徐瑞荣. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者化疗后复发相关因素分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(1):76-78.
- [24] DAI S Y, ZENG H, LIU Z P, et al. Intratumoral CXCL13⁺ CD8⁺ T cell infiltration determines poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2):e001823.
- [25] JIN K, CAO Y, GU Y, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in CXCL13⁺ CD8⁺ T cells enriched gastric cancer patients [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1):1915560.

肿瘤实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.002

血清 25(OH)D₃ 及外周血维生素 D 受体水平与晚期肝细胞癌患者索拉非尼靶向治疗疗效及生存情况的关系*

李玉苓¹, 邹东华², 杨大伟³

1. 河北省沧州市传染病医院中西医结合肝病科, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州市传染病医院检验科, 河北沧州 061000; 3. 河北省石家庄市中医院外科, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨血清 25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 及外周血维生素 D 受体 (VDR) 水平与晚期肝细胞癌 (HCC) 患者索拉非尼靶向治疗疗效及生存情况的关系。方法 选择 2017 年 4 月至 2019 年 4 月沧州市传染病医院收治的 105 例接受索拉非尼靶向治疗的晚期 HCC 患者为病例组, 另选择同期健康体检者 40 例为健康组。对比病例组、健康组相关指标水平并分析其相关性; 比较不同疗效患者的资料, 采用多因素 Logistic 回归分析疗效的影响因素, 采用受试者工作特征曲线分析 25(OH)D₃、VDR 对疗效的预测价值, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 25(OH)D₃、VDR 水平患者的生存情况。结果 病例组 25(OH)D₃、VDR 水平低于健康组, 血清白介素-6 (IL-6)、可溶性白介素-2 受体 (sIL-2R)、糖类抗原 125 (CA125)、总胆红素 (TBIL)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平高于健康组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。HCC 患者 25(OH)D₃、VDR 水平与 IL-6、sIL-2R、CA125、TBIL、ALT、AST 水平均呈负相关 ($P < 0.05$); 25(OH)D₃ 水平与 VDR 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。经治疗, 病例组患者缓解率为 25.71%。完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR) 患者年龄小于病情稳定 (SD) + 疾病进展 (PD) 患者, 血清 IL-6、sIL-2R、CA125 水平低于 SD + PD 患者, 25(OH)D₃、VDR 水平高于 SD + PD 患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。25(OH)D₃ 和 VDR 水平降低是晚期 HCC 患者疗效的独立危险因素 ($P < 0.05$)。25(OH)D₃、VDR 单项及联合预测晚期 HCC 疗效的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.840、0.705、0.866, 联合预测的 AUC 大于 VDR 的 AUC ($P < 0.05$)。25(OH)D₃ ≥ 33.39 nmol/L、VDR ≥ 27.26 ng/mL 患者生存率高于 25(OH)D₃ < 33.39 nmol/L、VDR < 27.26 ng/mL 患者 (Log-rank $\chi^2 = 51.882$ 、39.480, $P < 0.001$)。结论 25(OH)D₃、VDR 可预测晚期 HCC 索拉非尼靶向治疗的疗效, 25(OH)D₃ 和 VDR 低水平的 HCC 患者生存率更低。

关键词: 肝细胞癌; 晚期; 25 羟维生素 D₃; 维生素 D 受体; 索拉非尼; 生存时间

中图分类号: R735.7; R453.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)21-3111-06

Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D₃ and peripheral blood vitamin D receptor levels with the efficacy and survival outcomes of sorafenib targeted therapy in patients with advanced stage hepatocellular carcinoma*

LI Yuling¹, ZOU Donghua², YANG Dawei³

1. Department of Integrated Traditional and Western Medicine for Liver Diseases; 2. Department of Clinical Laboratory, Cangzhou Infectious Disease Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China; 3. Department of Surgery, Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] and peripheral blood vitamin D receptor (VDR) levels with the efficacy and survival of sorafenib targeted therapy in patients with advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 105 patients with advanced stage HCC who received sorafenib targeted therapy at Cangzhou Infectious Disease Hospital from April 2017 to April 2019 were selected as the case group. Additionally, 40 healthy individuals who underwent health check-ups during the same period were selected as the health group. The levels of relevant indicators both in the case group and the health group were compared and their correlations were analyzed. Data on patients with different treatment outcomes were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify factors influencing treatment efficacy. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotting to assess the predictive value of 25(OH)D₃ and VDR for treatment efficacy, and Kaplan-Meier survival curve was used to compare survival outcomes of patients with different levels of 25(OH)D₃ and VDR. **Results** The

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题(20221724); 河北省沧州市科技计划项目(172302049)。

作者简介: 李玉苓, 女, 副主任医师, 主要从事传染病相关诊疗研究。

levels of 25(OH)D₃ and VDR in the case group were lower than those in the health group, while serum levels of interleukin-6 (IL-6), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), carbohydrate antigen 125 (CA125), total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST) and alanine Aminotransferase (ALT) were higher than those in the health group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of 25(OH)D₃ and VDR were negatively correlated with IL-6, sIL-2R, CA125, TBIL, AST and ALT levels ($P < 0.05$), and 25(OH)D₃ level was positively correlated with VDR level ($P < 0.05$). After treatment, the remission rate in the case group was 25.71%. Patients with complete response (CR) or partial response (PR) were younger than those with stable disease (SD) or progressive disease (PD), and serum levels of IL-6, sIL-2R and CA125 were lower, 25(OH)D₃ and VDR levels were higher in CR+PR patients compared with SD+PD patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Low levels of 25(OH)D₃ and VDR were independent risk factors for outcome in patients with advanced stage HCC ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of 25(OH)D₃, VDR alone and in combination predicted the efficacy of advanced HCC were 0.840, 0.705, 0.886, and the AUC predicted by combination was higher than that of VDR alone ($P < 0.05$). Patients with 25(OH)D₃ level ≥ 33.39 nmol/L and VDR level ≥ 27.26 ng/mL has a higher survival rate than patients with 25(OH)D₃ level < 33.39 nmol/L and VDR level < 27.26 ng/mL (Log-rank $\chi^2 = 51.882, 39.480, P < 0.001$). **Conclusion** 25(OH)D₃ and VDR can predict the efficacy of sorafenib targeted therapy in advanced stage HCC. Patients with low levels of 25(OH)D₃ and VDR have a lower survival rate.

Key words: hepatocellular carcinoma; advanced stage; 25-hydroxyvitamin D₃; vitamin D receptor; sorafenib; survival time

研究显示,原发性肝癌发病率在恶性肿瘤中位于第 4 位,且呈上升趋势,该病是临床中十分常见的恶性肿瘤,任何年龄均可发病,40 岁以上人群发病率最高^[1]。肝细胞癌(HCC)是一种高病死率的原发性肝癌,也是肝癌的主要组织学亚型,占原发性肝癌的 90%,发病机制尚未完全明确,被认为与病毒感染、遗传、表观遗传改变、吸烟、肥胖、糖尿病等有关,早期症状不明显,多数患者确诊时已处于中晚期,病情严重,预后较差。晚期 HCC 患者若不进行治疗,生存期一般仅 1 年左右^[2-4]。由于晚期 HCC 错过手术治疗最佳时间,治疗较为困难。现阶段,分子靶向联合免疫治疗是晚期 HCC 的主要治疗方法。临床上已有报道,对不能进行手术治疗的晚期恶性肿瘤采用索拉非尼靶向治疗可获得较好的疗效^[5]。晚期 HCC 治疗效果和预后受多种因素影响。维生素 D 是一种重要的激素,参与多种肿瘤的发生、发展,对癌细胞具有抑制作用,血清 25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 是维生素 D 的中间产物,其缺乏与 HCC 有关,在多种恶性肿瘤中也存在 25(OH)D₃ 缺乏情况^[6-7]。维生素 D 受体(VDR)在多种肿瘤细胞中存在,其低表达是 HCC 的不利因素^[8]。但目前关于 25(OH)D₃、VDR 与晚期 HCC 患者索拉非尼靶向治疗疗效和生存时间的相关性研究较少。鉴于此,本研究进行了这方面的研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 4 月至 2019 年 4 月沧州市传染病医院收治的 105 例晚期 HCC 患者为病例组,均接受索拉非尼靶向治疗,其中男 60 例、女 45 例,年龄 45~70 岁、平均(56.35±4.77)岁。另选择同期健康体检者 40 例为健康组,其中男 20 例、女 20

例,年龄 45~68 岁、平均(55.24±4.16)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均签署知情同意书。本研究经沧州市传染病医院医学伦理委员会批准(CZCRBYL-17005)。

病例组纳入标准:(1)符合中国医师协会《肝细胞癌免疫治疗中国专家共识(2021 版)》^[9]中 HCC 的诊断标准,有肝硬化及肝炎病毒感染史,有典型症状,如肝区疼痛、消瘦、黄疸、发热、食欲减退;经 CT、MRI 检查显示肝脏占位病变 ≥ 2 cm,血清甲胎蛋白 ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 持续 1 个月或 ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月,经肝脏穿刺病理学检查确诊;(2)均为晚期 HCC,有门静脉主干/下腔静脉癌栓、腹腔淋巴结转移或远处转移,肝功能分级 Child C 级,巴塞罗那分期 C 期且存在血管侵犯或远处转移;(3)无意识障碍,无精神类疾病,可配合完成治疗。病例组排除标准:(1)血液系统疾病,凝血功能异常;(2)伴严重基础疾病、内科合并症及其他恶性肿瘤;(3)中途因各种原因停止治疗或坚持退出本研究;(4)随访失访。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 病例组口服甲苯磺酸索拉非尼片(国药准字 HJ20160201,德国 Bayer AG;规格:0.2 g)每日 2 次,每次 400 mg,4 周为 1 个周期。共治疗 6 个周期,治疗过程中剂量不做调整,出现急性消化道出血、严重肝衰竭、高血压 3 级以上、蛋白尿反复出现者需终止或暂停口服药物。

1.2.2 25(OH)D₃、VDR 检测 抽取患者治疗前、治疗结束时,健康体检者体检时空腹肘静脉血 5 mL,取部分血液,以 3 500 r/min 离心 10 min 后于 -20 °C 低温环境中保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 25(OH)D₃ 及外周血 VDR 水平,试剂盒购自

上海研启生物科技有限公司。设置标准孔后加入标准品 50 μL,待测样品孔先加入待测样品 10 μL,再加入样品稀释液 40 μL、空白孔不加,置于 37 °C 温箱中温育 60 min,弃去液体甩干,加满洗涤液静置 60 s 后弃去液体,反复拍干 5 次。每孔加入辣根过氧化物酶标记抗体 100 μL,封板反应,再次温育,反复洗涤 5 次拍干后加入底物 A、B 各 50 μL,37 °C 避光温育 15 min,加入终止液 50 μL,15 min 内在 450 nm 波长处测吸光度。

1.2.3 资料收集 收集研究对象体质量指数、吸烟史、饮酒史、肿瘤数目、肿瘤位置、肝外转移、肿瘤最大径等资料,以及治疗前、治疗结束/体检时血清白细胞介素(IL)-6、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、糖类抗原 125(CA125)、总胆红素(TBIL)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)检测结果。

1.3 疗效判断 治疗 6 个周期后,评定两组疗效。完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤最大径缩小 > 50%;病情稳定(SD):肿瘤最大径缩小 ≤ 50%;疾病进展(PD):肿瘤最大径增大 > 25%。缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%^[10]。根据患者疗效将病例组分为 CR+PR 组(疗效较好)、SD+PD 组(疗效较差)。

1.4 随访 采用电话或门诊方式随访 12 个月,患者

生存期从治疗之日开始计算,终止日期为死亡或随访结束,终点事件为患者因复发或肝衰竭而死亡或进行肝移植。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;采用 Logistic 回归分析患者疗效的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 25(OH)D₃、VDR 对患者疗效的预测价值;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,不同 25(OH)D₃、VDR 水平患者的生存曲线比较采用 Log-rank 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组与病例组外周血及血清指标水平比较 病例组治疗前和治疗结束时 25(OH)D₃、VDR 水平均低于健康组(*P* < 0.05),病例组治疗结束时 25(OH)D₃、VDR 水平高于治疗前(*P* < 0.05);病例组治疗前和治疗结束时血清 IL-6、sIL-2R、CA125、TBIL、AST、ALT 水平均高于健康组(*P* < 0.05),病例组治疗结束时血清 IL-6、sIL-2R、CA125、TBIL、AST、ALT 水平低于治疗前(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 健康组与病例组外周血及血清指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	AST(IU/L)	ALT(IU/L)	25(OH)D ₃ (nmol/L)	VDR (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	sIL-2R (μg/mL)	CA125 (U/mL)	TBIL (mmol/L)
健康组	40	体检时	30.21±2.48	50.48±8.10	46.85±9.52	35.44±8.26	10.67±2.16	239.85±35.69	8.26±2.38	12.72±3.45
病例组	105	治疗前	55.58±4.30 ^a	80.65±10.77 ^a	24.43±3.51 ^a	18.75±4.34 ^a	93.52±10.53 ^a	976.85±101.52 ^a	161.52±13.41 ^a	43.14±5.64 ^a
		治疗结束时	38.21±5.48 ^{ab}	60.02±9.50 ^{ab}	35.42±4.67 ^{ab}	24.86±3.25 ^{ab}	44.86±5.92 ^{ab}	454.53±77.97 ^{ab}	12.56±2.85 ^{ab}	24.69±4.26 ^{ab}

注:与健康组比较,^a*P* < 0.05;与同组治疗前比较,^b*P* < 0.05。

2.2 病例组治疗前 25(OH)D₃、VDR 水平与各指标的相关性 病例组治疗前 25(OH)D₃、VDR 水平与 IL-6、sIL-2R、CA125、TBIL、AST、ALT 水平均呈负相关(*P* < 0.05);25(OH)D₃ 水平与 VDR 水平呈正相关(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 25(OH)D₃、VDR 与各指标的相关性

指标	25(OH)D ₃		VDR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-6	-0.642	<0.001	-0.611	<0.001
sIL-2R	-0.614	<0.001	-0.605	<0.001
CA125	-0.597	<0.001	-0.624	<0.001
TBIL	-0.501	0.003	-0.512	0.001
25(OH)D ₃	—	—	0.633	<0.001
VDR	0.633	<0.001	—	—
AST	-0.599	<0.001	-0.610	<0.001
ALT	-0.612	<0.001	-0.641	<0.001

注:—表示无数据。

2.3 CR+PR 组与 SD+PD 组患者相关资料比较

病例组患者治疗后,CR 0 例,PR 27 例,SD 48 例,PD 30 例,缓解率为 25.71%。CR+PR 组患者年龄小于 SD+PD 组,血清 IL-6、sIL-2R、CA125 水平低于 SD+PD 组,25(OH)D₃、VDR 水平高于 SD+PD 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 影响晚期 HCC 疗效的多因素 Logistic 回归分析 将临床疗效作为因变量(CR、PR=0,SD、PD=1),25(OH)D₃、VDR、IL-6、sIL-2R、CA125、年龄为自变量(原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。25(OH)D₃ 和 VDR 水平降低是晚期 HCC 患者疗效的独立危险因素(*P* < 0.05)。见表 4。

2.5 25(OH)D₃、VDR 预测晚期 HCC 疗效的 ROC 曲线 以疗效为状态变量(CR、PR=0,SD、PD=1),以 25(OH)D₃、VDR 为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示 25(OH)D₃、VDR 单项及联合预测晚期 HCC 疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.840(95%CI:0.743~0.911)、0.705(95%CI:0.595~0.800)、0.866(95%CI:0.773~0.931),联合预测的 AUC 大于 VDR 的 AUC(*Z* = 2.767, *P* = 0.006)。见表 5、图 1。