

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2212089

论著 · 临床研究

25-羟维生素 D 与儿童肾母细胞瘤的相关性 及对疾病预后的评估价值分析

赵莉 马旭凯 刘玉 岳迎宾 严媚

(新疆医科大学第一附属医院儿内一科, 新疆乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 探讨 25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D] 与儿童肾母细胞瘤的相关性及对疾病预后的评估价值。**方法** 选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月收治的肾母细胞瘤患儿 50 例为肾母细胞瘤组, 根据患儿术后病理类型, 分为预后良好亚组 (38 例) 和预后不良亚组 (12 例)。纳入同期体检的健康儿童 50 例为健康对照组。分析比较各组的血肌酐、25-(OH)D 等水平。采用 Spearman 秩相关分析探讨 25-(OH)D 与儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应的相关性, 采用多因素 logistic 回归分析探讨影响儿童肾母细胞瘤预后的危险因素。**结果** 肾母细胞瘤组血肌酐、25-(OH)D 水平低于健康对照组 ($P<0.05$)。预后不良亚组肿瘤直径、肿瘤分期为 III~IV 比例、转移比例高于预后良好亚组, 血肌酐、25-(OH)D 水平低于预后良好亚组 ($P<0.05$)。Spearman 秩相关分析显示, 血清 25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应呈负相关 ($r_s=-0.685$, $P<0.001$)。多因素 logistic 回归分析显示, 肿瘤直径 ≥ 10 cm、肿瘤分期为 III~IV、存在转移及 25-(OH)D <19 ng/mL 与儿童肾母细胞瘤预后不良密切相关 ($P<0.05$)。血清 25-(OH)D 水平评估儿童肾母细胞瘤预后的曲线下面积为 0.805 (95%CI: 0.706~0.903, $P<0.001$), 约登指数为 0.512, 最佳截断值为 1.764 ng/mL, 灵敏度、特异度分别为 0.938、0.575。**结论** 25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤预后存在显著相关性, 可以通过判断 25-(OH)D 判断预后。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 483-488]

[关键词] 25-羟维生素 D; 肾母细胞瘤; 预后评估价值; 儿童

Correlation between 25-hydroxyvitamin D and nephroblastoma in children and its value in assessing disease prognosis

ZHAO Li, MA Xu-Kai, LIU Yu, YUE Ying-Bin, YAN Mei. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China (Yan M, Email: 13669901666@163.com)

Abstract: Objective To study the correlation between 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] and nephroblastoma in children and its value in assessing the prognosis of the disease. **Methods** A total of 50 children with nephroblastoma who were admitted from January 2018 to December 2022 were included as the nephroblastoma group, and according to the postoperative pathological type, they were divided into a good prognosis group with 38 children and a poor prognosis group with 12 children. A total of 50 healthy children who underwent physical examination during the same period of time served as the healthy control group. The above groups were compared in terms of serum creatinine and 25-(OH)D level. A Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between serum 25-(OH)D level and therapeutic effect reaction. A multivariate logistic regression analysis was used to identify the risk factors affecting the prognosis of nephroblastoma in children. **Results** The nephroblastoma group had significantly lower levels of serum creatinine and 25-(OH)D than the healthy control group ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had a significantly larger tumor diameter, a significantly higher proportion of children with stage III-IV tumors, a significantly higher rate of tumor metastasis, and significantly lower serum levels of creatinine and 25-(OH)D ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that serum 25-(OH)D level was negatively correlated with

[收稿日期] 2022-12-20; [接受日期] 2023-04-03

[基金项目] 新疆维吾尔自治区天山创新团队计划项目 (2020D14027)。

[作者简介] 赵莉, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 严媚, 女, 教授, 主任医师。Email: 13669901666@163.com。

therapeutic effect reaction ($r_s=-0.685$, $P<0.001$). The multivariate logistic regression analysis showed that tumor diameter ≥ 10 cm, stage III-IV tumors, presence of tumor metastasis, and 25-(OH)D <19 ng/mL were closely associated with the poor prognosis of nephroblastoma in children ($P<0.05$). Serum 25-(OH)D level had an area under the curve of 0.805 (95%CI: 0.706-0.903, $P<0.001$) in evaluating the prognosis of nephroblastoma in children, with a Youden index of 0.512, a sensitivity of 0.938, and a specificity of 0.575 at the optimal cut-off value of 1.764 ng/mL. **Conclusions** There is a significant correlation between 25-(OH)D level and the prognosis of nephroblastoma in children, and 25-(OH)D can be used for prognosis prediction. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 483-488]

Key words: 25-Hydroxyvitamin D; Nephroblastoma; Prognostic value; Child

肾母细胞瘤又被称为Wilms瘤，是一种病理组织结构为混合型的恶性肿瘤，该疾病的发生与肾脏、胚胎的发育异常有关^[1]。儿童肾母细胞瘤的发病高峰期为1~5岁，年发病率约为7/10万。既往研究指出，新疆地区是我国儿童肾母细胞瘤高发地区，但是由于地区医疗水平及经济水平的限制，导致儿童肾母细胞瘤早期诊断率偏低，大多数儿童首次就诊时瘤体均较大，错过最佳手术时机^[2]。伴有远处转移、肿瘤分期为II~IV期的儿童预后欠佳，而临床上尚缺乏灵敏度与特异度较高的用于评估肾母细胞瘤预后的指标，故而寻找新的预后评估指标对肾母细胞瘤早期辅助诊断与治疗具有十分重要的临床意义^[3]。25-羟维生素D [25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D] 是血液循环中维生素D的主要代谢物质，可以作为评估人体是否缺乏维生素D的诊断指标。既往研究指出，高水平的25-(OH)D是膀胱癌、乳腺癌、直肠癌等癌症的保护因素^[4]。也有研究指出，25-(OH)D与肾癌的发生存在相关性^[5]。儿童缺乏25-(OH)D不仅会导致佝偻病的发生，还会增加其他疾病的发生风险^[6]。Bersanelli等^[7]学者指出，肾癌患者的25-(OH)D水平显著低于健康人群。但是不同学者纳入的样本量及地区不同，导致结论存在一定差异。关于25-(OH)D与儿童肾母细胞瘤的相关性研究报道较少，尚未见将25-(OH)D用于儿童肾母细胞瘤预后评估的报道。基于此，本研究着重探讨25-(OH)D与儿童肾母细胞瘤的相关性及对疾病预后的评估价值，为临床上治疗儿童肾母细胞瘤提供新的视角。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取我院2018年1月—2022年12月收治的肾母细胞瘤患儿50例为肾母细胞瘤组，纳入同期我院体检的健康儿童50例为健康对照组。肾母细胞瘤组中，根据患儿术后病理类型，分为预后良好亚组（不含有间变的肾母细胞瘤， $n=38$ ）

和预后不良亚组（弥漫间变型和局灶型肾母细胞瘤， $n=12$ ）。所有患儿或患儿家属均知晓该研究方案且签署同意书，该方案通过我院伦理委员会的批准（批号：211129-01）。

纳入标准：（1）术后或肾脏穿刺后经病理诊断为肾母细胞瘤；（2）依从性良好，接受手术、化学药物治疗（简称化疗），且按期复查；（3）年龄28 d至14岁；（4）无其他恶性肿瘤史。

排除标准：（1）失访；（2）伴有影响本研究数据的基础疾病；（3）病情复杂更改治疗方案者；（4）临床病例资料不完整。

1.2 研究方法

收集患儿的一般资料，包括：年龄、性别、身高、体重、肿瘤直径、肿瘤部位、肿瘤分期，以及实验室检查 [血钠、血磷、血钙、血肌酐及25-(OH)D]。所有患儿均在抽血前3 d停止口服维生素D，血清学指标与25-(OH)D检测分别于治疗前及化疗治疗后，清晨空腹状态下抽取，送我院检验科，经乙二胺四乙酸抗凝处理后，3 000 r/min，离心10 min后，取上层血清冻存于 -80°C 待测。采用电化学发光法检测患儿血清中25-(OH)D水平，离子选择电极法比色法检测血钠、血磷、血钙、血肌酐。试剂盒均购自美国R&D公司，严格按照说明书的标准进行操作，控制批内差异 $<10\%$ ，批间差异 $<15\%$ 。25-(OH)D水平中，低于12 ng/mL为缺乏，12~20 ng/mL为不足，大于20 ng/mL为充足^[8]。儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应分度参照中国小儿肿瘤专业委员会儿童肾母细胞瘤诊断治疗方案CCCG-WT-2019-12修正，分为（1）完全反应：影像学及细胞形态学检查未发现残留病灶；（2）完全反应（不能完全确定）：影像学残留，但不能与术后变化或感染后等完全鉴别，临床综合分析不能确定为有肿瘤残留；（3）部分反应：肿瘤最大径减少至少30%；（4）进展：肿瘤最大径增长20%；（5）带病稳定：部分反应与进展之间，并维持30 d以上。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 Excel 收集整理。数据处理采用 SPSS 26.0 统计学软件。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两样本 t 检验。25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤预后的相关性采用 Spearman 秩相关分析。影响儿童肾母细胞瘤预后的危险因素采用多因素 logistic 回归分析。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 进行诊断效果评价。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾母细胞瘤组与健康对照组的一般资料比较

肾母细胞瘤组与健康对照组性别、年龄、身高、体重, 以及血钠、血钙、血磷水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 肾母细胞瘤组血肌酐、25-(OH)D 水平低于健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肾母细胞瘤组与健康对照组一般资料比较

项目	健康对照组 (n=50)	肾母细胞瘤组 (n=50)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女, 例)	25/25	28/22	0.361	0.547
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	7.0 \pm 2.6	6.9 \pm 2.2	0.041	0.966
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	75.39 \pm 9.22	75.45 \pm 9.21	0.032	0.611
体重($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.4 \pm 2.3	21.2 \pm 2.0	0.505	0.614
血钠($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	142 \pm 15	143 \pm 14	0.228	0.819
血钙($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	2.29 \pm 0.11	2.26 \pm 0.33	0.609	0.543
血磷($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	1.17 \pm 0.22	1.19 \pm 0.32	0.364	0.716
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	94 \pm 5	84 \pm 4	10.839	<0.001
25-(OH)D ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	24.0 \pm 2.7	18.4 \pm 3.0	9.804	<0.001

注: [25-(OH)D] 25-羟维生素 D。

2.2 预后良好亚组与预后不良亚组患儿的一般资料比较

预后良好亚组与预后不良亚组患儿的性别、年龄、身高、体重、肿瘤部位, 以及血钠、血钙、血磷水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 预后不良亚组肿瘤直径、肿瘤分期为 III~IV 比例、转移比例高于预后良好亚组, 血肌酐、25-(OH)D 低于预后良好亚组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 肾母细胞瘤组中不同预后患儿的一般资料比较

项目	预后良好亚组 (n=38)	预后不良亚组 (n=12)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女, 例)	20/18	8/4	0.729	0.393
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	6.7 \pm 4.2	6.7 \pm 4.4	0.212	0.983
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	75 \pm 9	76 \pm 10	0.174	0.862
体重($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.2 \pm 2.0	21.2 \pm 2.8	0.054	0.956
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm)	10.3 \pm 1.4	16.4 \pm 1.7	12.357	<0.001
肿瘤部位(左/右, 例)	22/16	7/5	0.000	0.978
肿瘤分期[例(%)]				
I~II	36(95)	2(17)	30.474	<0.001
III~IV	2(5)	10(83)		
转移[例(%)]				
否	37(97)	2(17)	34.613	<0.001
是	1(3)	10(83)		
血钠($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	143 \pm 13	143 \pm 15	0.019	0.984
血钙($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	2.2 \pm 0.3	2.0 \pm 0.5	1.675	0.100
血磷($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	1.16 \pm 0.45	1.17 \pm 0.24	0.073	0.941
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	84.2 \pm 2.5	82.1 \pm 2.1	2.579	<0.001
25-(OH)D ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	19.01 \pm 0.21	16.54 \pm 0.11	38.901	<0.001

注: [25-(OH)D] 25-羟维生素 D。

2.3 血清 25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤相关性分析

Spearman 秩相关分析显示, 血清 25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应呈负相关 ($r_s = -0.685$, $P < 0.001$), 见图 1。

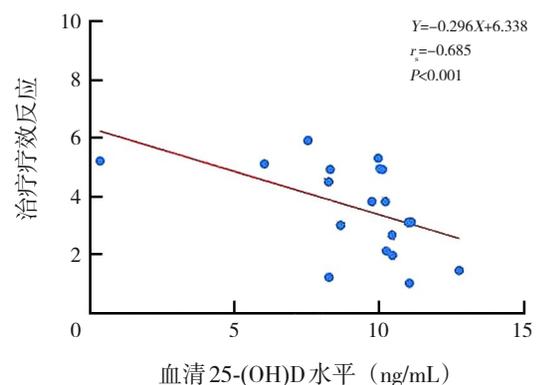


图 1 血清 25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应相关性分析图

纵坐标表示儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应分度, 0~2 分度: 完全反应; 2~4 分度: 完全反应 (不能完全确定); 4~6 分度: 部分反应; 6~8 分度: 进展; 8~10 分度: 带病稳定。

2.4 影响儿童肾母细胞瘤预后的多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析显示，肿瘤直径

≥10 cm、肿瘤分期为Ⅲ~Ⅳ、存在转移、25-(OH)D <19 ng/mL 与儿童肾母细胞瘤预后不良密切相关 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 影响儿童肾母细胞瘤预后的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤直径	≥10 cm=1, <10 cm=0	2.423	0.923	6.891	0.009	11.280	1.848~68.860
肿瘤分期	Ⅲ~Ⅳ=1, Ⅰ~Ⅱ期=0	1.221	0.358	11.632	0.001	3.391	1.681~6.839
是否转移	是=1, 否=0	1.331	0.392	11.592	0.001	3.785	1.755~8.161
25-(OH)D	<19 ng/mL=1, ≥19 ng/mL=0	-1.164	0.384	9.188	0.002	0.312	0.147~0.663
血肌酐	≤82 nmol/L=1, >82 nmol/L=0	2.111	1.879	1.262	0.261	8.256	0.208~328.271

注：[25-(OH)D] 25-羟维生素 D。

2.5 血清 25-(OH)D 水平评估儿童肾母细胞瘤预后的 ROC 曲线

血清 25-(OH)D 水平评估儿童肾母细胞瘤预后的曲线下面积为 0.805 (95%CI: 0.706~0.903, $P < 0.001$)，约登指数为 0.512，最佳截断值为 1.764 ng/mL，灵敏度、特异度分别为 0.938、0.575，阳性预测值、阴性预测值分别为 0.638、0.920，见图 2。

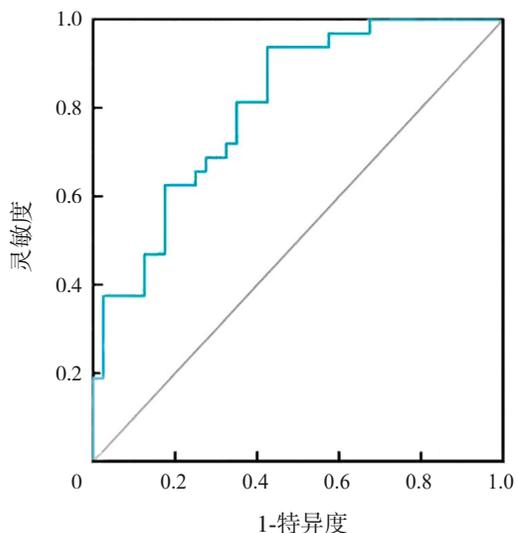


图 2 血清 25-(OH)D 水平评估儿童肾母细胞瘤预后的 ROC 曲线

3 讨论

由于新疆地区医疗水平、经济水平远落后于我国经济发达水平地区，导致儿童肾母细胞瘤的早期诊断与早期治疗较为落后^[9-10]，极易造成漏诊；且目前临床上缺乏儿童肾母细胞瘤特异性诊

断指标，导致早期确诊率偏低，患儿极易错过最佳诊疗时机^[11]。目前，体内外的研究证实，25-(OH)D 参与了肿瘤的增殖，在促进癌细胞凋亡、分化及抑制肿瘤血管侵犯中发挥了重要作用^[12-13]。流行病学资料显示，大多数国家与地区的人们普遍存在 25-(OH)D 摄入不足的现象^[14]，且越来越多的研究指出，多种疾病、肿瘤的发生与 25-(OH)D 缺乏相关^[15]。国内外已有多项基础与临床研究证实了 25-(OH)D 能够抑制肾癌的发展^[16-20]。本研究中，肾母细胞瘤组血肌酐、25-(OH)D 水平低于健康对照组，25-(OH)D 具有免疫调节、抗炎和抗氧化活性作用，肾母细胞瘤患儿体内 25-(OH)D 水平降低，可能与影响 25-(OH)D 转化为具有生物活性形式的 1,25-(OH)₂D 有关，且血清低 25-(OH)D 状态与肾母细胞瘤发生风险增加有关。

Nagakura 等^[21]在 1986 年开展了关于肾癌和维生素 D 关系的体外实验，研究将维生素 D 加入人肾癌细胞株 KU-2 中，发现维生素 D 明显抑制了肾癌细胞的增殖和集落形成。这也从侧面证实了，低 25-(OH)D 水平在一定程度上促进了肾母细胞瘤的发生与发展。而本研究中，预后良好与预后不良亚组患儿的 25-(OH)D 水平存在显著差异，这与患儿本身肿瘤直径、肿瘤分期、是否转移，以及肾功能水平有关，但是不可否认的是，25-(OH)D 一定程度抑制了儿童肾母细胞瘤的发生与发展。通过在体内、体外模型中验证，25-(OH)D 可以有效地预防肾癌^[22-23]。也有研究指出，25-(OH)D 有效地减小了肾癌肿瘤直径^[24]。结合上述学者及本研究结果，分析认为，骨化三醇是 25-(OH)D 在体内转化后的合成物，使得细胞周期处于停滞状态，增加 G0/G1 和 G0 细胞数量，进而调节细胞周期蛋白依赖性激酶，有效地抑制促增殖信号分子，发

挥抑制血管生成、诱导分化、调控表达，达到抑制儿童肾母细胞瘤的发生与发展的目的。

林光正等^[25]对 25-(OH)D 与肾癌相关性进行分析，多因素 logistic 回归分析显示 25-(OH)D 及高血压是影响肾癌发病的独立危险因素。本研究显示，血清 25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤治疗疗效反应存在负相关。多因素 logistic 回归分析显示，肿瘤直径 ≥ 10 cm、肿瘤分期为 III~IV、存在转移、25-(OH)D < 19 ng/mL 是影响儿童肾母细胞瘤预后的独立危险因素。ROC 曲线分析显示，血清 25-(OH)D 水平对儿童肾母细胞瘤预后评估有价值。25-(OH)D 可以通过多种机制调节肾母细胞瘤的发生发展，控制正常细胞避免转化为癌细胞，而这种保护作用源于 25-(OH)D 在体内的调节作用，在正常肾组织中，25-(OH)D 能够与维生素 D 受体激动剂干扰肾母细胞瘤细胞周期、分化和细胞凋亡，通过维生素 D 受体抑制细胞的生长与分化，进一步达到抑制肿瘤生长的目的。

综上所述，25-(OH)D 水平与儿童肾母细胞瘤存在显著相关性，25-(OH)D 水平可以作为儿童肾母细胞瘤辅助诊断指标之一，临床上可以通过 25-(OH)D 水平综合判断患儿预后。受样本量限制，本研究结果有待样本量大的多中心试验证实。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 管敏莉, 李凯. 基于 SEER 数据库分析肾母细胞瘤的临床特点及预后[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(12): 1101-1106. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20200428-00299.
- [2] Verma N, Kumar A. Clinicoepidemiological profile and outcome of children with Wilms tumor in a developing country[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2016, 38(7): e213-e216. PMID: 27299590. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000603.
- [3] Onuigbo WIB. Comparative approach to the epidemiology of Wilm's tumor[J]. Arch Cancer Res, 2016, 4(1): 48. DOI: 10.21767/2254-6081.100048.
- [4] 钟秋连, 黄华艺. 维生素 D 结合蛋白与肿瘤的关系研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(11): 828-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.11.008.
- [5] 何梦洁, 邹艳, 黄李春, 等. 2018 年浙江省成人维生素 D 营养状况及影响因素[J]. 卫生研究, 2022, 51(5): 844-848. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.05.028.
- [6] Gregorio BM. Editorial comment: dietary and circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. Int Braz J Urol, 2021, 47(4): 745-746. PMID: 33848066. PMCID: PMC8321487. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0417.1.
- [7] Bersanelli M, Vaglio A, Sverzellati N, et al. Potential role of hypovitaminosis D in renal cell carcinoma patients treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7_suppl): 50. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.7_suppl.50.
- [8] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116. DOI: 10.11852/zgetbjzz2020-2118.
- [9] 梁海燕, 许帅, 黄洋阅, 等. 胚芽型肾母细胞瘤的临床特点和预后相关因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(8): 587-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210406-00174.
- [10] 徐基昕, 段勇涛, 李彦格, 等. 基于儿童肾母细胞瘤-2016 诊疗规范的单中心疗效分析(附 38 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 685-689. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.04.025.
- [11] 解鲁璐, 董岗然. 肾母细胞瘤复发的诊疗进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(6): 571-576. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20190528-00377.
- [12] Grant WB. Vitamin D status may explain racial disparities in survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the targeted therapy era[J]. Cancer, 2016, 122(24): 3892-3893. PMID: 27627191. DOI: 10.1002/ncr.30344.
- [13] Rose TL, Milowsky MI. Reply to vitamin D status may explain racial disparities in survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the targeted therapy era[J]. Cancer, 2016, 122(24): 3893. PMID: 27627047. DOI: 10.1002/ncr.30343.
- [14] Darling AL, Abar L, Norat T. WCRF-AICR continuous update project: systematic literature review of prospective studies on circulating 25-hydroxyvitamin D and kidney cancer risk[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 164: 85-89. PMID: 26454157. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.10.001.
- [15] Lin G, Ning L, Gu D, et al. Examining the association of circulating 25-hydroxyvitamin D with kidney cancer risk: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 20499-20507. PMID: 26884966. PMCID: PMC4723811.
- [16] Grant WB. Differences in 25-hydroxyvitamin D concentrations may explain the black-white differences in chronic kidney disease and risk of renal cell carcinoma[J]. Epidemiology, 2015, 26(4): e48-e49. PMID: 25899998. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000309.
- [17] Joh HK, Giovannucci EL, Bertrand KA, et al. Predicted plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of renal cell cancer[J]. FASEB J, 2013, 27(S1): 622.15. DOI: 10.1096/fasebj.27.1_supplement.622.15.
- [18] Helzlsouer KJ, Gallicchio L. Shedding light on serum vitamin D concentrations and the risk of rarer cancers[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13(1): 65-69. PMID: 23094922. DOI: 10.2174/1871520611307010065.
- [19] Karami S, Brennan P, Navratilova M, et al. Vitamin D pathway genes, diet, and risk of renal cell carcinoma[J]. Int J Endocrinol, 2010, 2010: 879362. PMID: 20049159. PMCID: PMC2798114. DOI: 10.1155/2010/879362.
- [20] Karami S, Brennan P, Rosenberg PS, et al. Analysis of SNPs and

- haplotypes in vitamin D pathway genes and renal cancer risk[J]. PLoS One, 2009, 4(9): e7013. PMID: 19753122. PMCID: PMC2737618. DOI: 10.1371/journal.pone.0007013.
- [21] Nagakura K, Nakamura H, Hayakawa M, et al. An inhibitory effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ on the growth of the receptor-containing human renal carcinoma cell lines[J]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1985, 76(12): 1901-1908. PMID: 3012170. DOI: 10.5980/jpnjurol1928.76.12_1901.
- [22] Dormoy V, Béraud C, Lindner V, et al. Vitamin D₃ triggers antitumor activity through targeting hedgehog signaling in human renal cell carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(11): 2084-2093. PMID: 22843547. DOI: 10.1093/carcin/bgs255.
- [23] Lambert JR, Eddy VJ, Young CD, et al. A vitamin D receptor-alkylating derivative of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits growth of human kidney cancer cells and suppresses tumor growth[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(12): 1596-1607. PMID: 21149334. PMCID: PMC3059596. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0122.
- [24] 齐飞波, 张晓玲, 王慧琴, 等. 维生素 D 受体基因 Fok I 和 CDX2 位点多态性与肾癌的关系研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2015, 35(6): 814-817. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2015.06.005.
- [25] 林光正, 谢栋栋, 王毅, 等. 25-羟维生素 D 水平与肾癌发病的相关性分析[J]. 安徽医学, 2017, 38(11): 1392-1394. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.11.007.

(本文编辑: 王颖)