

## 血脂水平与卵巢上皮性肿瘤发生发展的相关性分析

晋一超,孙莹,周洋,徐炜,戴辉华\*

(南京医科大学第一附属医院妇产科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**比较卵巢良性上皮肿瘤、早期及晚期恶性上皮肿瘤的血脂水平,探讨血脂变化在卵巢上皮肿瘤发生发展过程中可能的作用。**方法:**采用病例-对照研究,共纳入200例研究对象,按手术后病理结果分为良性组100例、早期恶性组和晚期恶性组各50例,收集各组血脂,主要观察总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglycerides,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-c)、脂蛋白a[lipoprotein(a)]等血脂指标与卵巢上皮性肿瘤的相关关系。**结果:**恶性组TC及HDL-c水平明显低于良性组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),恶性组LP(a)水平也较良性组有升高的趋势( $P=0.061$ )而LDL-c较良性组有降低趋势( $P=0.061$ )。良性组、早期组及晚期组间TC、HDL-c、LDL-c及LP(a)水平方差分析结果均显示差异具有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ )。其中良性组较早期组的HDL-c水平明显降低( $P < 0.001$ );晚期组较良性组TC、HDL-c、LDL-c明显下降( $P$ 值均 $< 0.05$ ),而晚期组LP(a)水平较良性组明显升高( $P=0.013$ );晚期组与早期组相比,两组之间各项指标均无明显差异,而只有LP(a)呈升高趋势( $P=0.052$ )。将TC、TG、HDL-c、LDL-c及LP(a)作为自变量,卵巢肿瘤的病变程度作为因变量,进行Logistic分析:HDL-c( $P < 0.01$ )及LP(a)( $P = 0.02$ )与卵巢肿瘤的发展程度有关,差异性具有统计学意义;根据指南标准分别对其进行赋值后,再次进行Logistic回归分析:HDL-c( $P < 0.01$ )及LDL-c( $P = 0.01$ )与肿瘤的病变程度有关,差异性具有统计学意义。**结论:**HDL-c、LDL-c及LP(a)与卵巢肿瘤的发展程度有关,卵巢恶性肿瘤的期别越晚,HDL-c及LDL-c的值越低,而LP(a)值越高。

**[关键词]** 血脂异常;卵巢上皮性肿瘤

**[中图分类号]** R737.31

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)07-1013-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150722

## The predictive role of serum lipid profile in ovarian epithelial tumor

Jin Yichao, Sun Ying, Xu Wei, Zhou Yang, Dai Huihua\*

(Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the expression of serum lipid among ovarian benign epithelial tumor, early and late malignant epithelial tumor, and explore the possible role of blood lipids changes in the occurrence and development of epithelial ovarian tumor. **Methods:** Total of 200 patients with ovarian epithelial tumor was randomly collected. According to the pathological results after operation, these patients were divided into the benign group with 100 cases, early malignant group and advanced malignant group with 50 cases in each group. Serum lipids were collected, and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), lipoprotein (a) were detected. **Results:** TC and HDL-c levels of malignant group were significantly lower than those in benign group (both  $P < 0.05$ ). The LP(a) levels of malignant group preferred to be lower than the benign group increased ( $P=0.061$ ) while the LDL-c showed a decreasing trend than those of the benign group ( $P=0.061$ ). One-Way ANOVA analysis showed that LP, TC, HDL-c, and LDL-c among the three groups had significant difference ( $P < 0.05$ ). Furthermore, HDL-c level of benign group was lower than that of the early group significantly ( $P < 0.001$ ). TC, HDL-c, LDL-c in advanced group decreased significantly than those in benign group ( $P < 0.05$ ), while the LP(a) level of advanced group was higher than that of the benign group ( $P=0.013$ ). The advanced group and early group had no significant difference on the indicators, and only LP(a) were increased potentially ( $P=0.052$ ). Logistic regression analysis showed that the level of HDL-c, LDL-c, and LP(a) was related with the development of ovarian tumor. **Conclusion:** HDL-c, LDL-c, and LP(a) were associated with the degree of development of ovarian epithelial tumors, the more advanced the tumor was, the lower level of HDL-c and LDL-c while the higher level of LP(a) was.

**[基金项目]** 江苏省卫生厅科研项目(11201404)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: daihuihua65@163.com

[Key words] dyslipidemias; ovarian epithelial tumor

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(07): 1013-1016]

脂类不仅在维持生物膜结构的完整性及机体代谢中起到关键作用<sup>[1]</sup>,而且越来越多的研究提示,血脂异常与肿瘤的发生和发展密切相关,如乳腺癌、前列腺癌、胃肠癌、肾癌、肝癌及肺癌<sup>[2]</sup>。有研究认为,高脂血症可刺激和促进肿瘤细胞特别是前列腺癌和乳腺癌细胞的生长,而他汀类降脂药可降低转移性肿瘤细胞的产生及侵袭<sup>[3]</sup>。目前,有研究表明血脂水平与卵巢癌有关<sup>[4]</sup>,但具体关系尚不完全明确,由于脂类种类繁多,不同的成分可能在肿瘤的发展过程中发挥着不同的作用,因此,为阐明脂类与卵巢癌的相关性,本研究对卵巢上皮性良性肿瘤、早期及晚期恶性肿瘤患者体内血脂表达变化进行观察和分析,探讨其在卵巢上皮性肿瘤发生发展中可能起的作用,并且筛选出在卵巢癌中可能起主导作用的脂类成分,为卵巢上皮性恶性肿瘤的综合诊治提供新的思路。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选择南京医科大学第一附属医院 2006 年 1 月~2013 年 6 月收治的卵巢肿瘤患者 200 例,年龄 21~76 岁,平均(52.26 ± 12.18)岁,所有的患者在样本收集之前均未接受过手术、化疗、放疗等治疗,均排除了冠心病、脑卒中、糖尿病、甲状腺疾病、肝肾疾病、多囊卵巢综合征和其他与脂类代谢异常相关疾病的病史,根据术后的病理结果,将 200 例卵巢肿瘤患者分为卵巢上皮性良性肿瘤组(良性组)和恶性肿瘤组(恶性组),然后根据卵巢癌的分期进一步将恶性肿瘤组分为 I~II 期卵巢上皮性癌(早期组)及 III~IV 期卵巢上皮性癌(晚期组)。其中良性组 100 例,平均年龄(52.21 ± 12.19)岁;早期组 50 例,平均年龄(51.44 ± 12.10)岁;晚期组 50 例,平均年龄(53.18 ± 12.40)岁。以良性肿瘤为对照组,3 组在性别、年龄等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

所有患者均在清晨采取空腹血样(每位患者约 2~3 mL),收集至促凝管中。在收集后 2 h 内,血样在 3 000 r/min 下离心 5 min,分离血浆后立即分析。使用 OLYMPUS AU2700 自动生化分析仪检测血浆中甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和脂蛋白 a LP(a)水平。各项指标均严格按照说明书操作。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 及 Graph Pad Prism 5 Demo 统计软件,计量资料采用均值 ± 标准误( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据符合正态分布且经检验方差齐性,故良、恶性 2 组之间采用非配对  $t$  检验,良性组及早晚期 3 组之间利用方差分析并进行两两比较,各项血脂指标与卵巢肿瘤的相关性采用有序多分类 Logistic 回归分析, $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 良恶性组之间血脂水平比较

恶性组 TC 及 HDL-c 水平明显低于良性组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。而和良性组相比,恶性组的 LDL-c 和 LP(a)水平趋于升高( $P=0.061$ ),但根据检验标准并无统计学意义。两组之间 TG 水平无明显差异( $P=0.868$ ,表 1)

### 2.2 良性组、早期组及晚期组各项指标的结果比较

根据方差分析结果,3 组之间 TC、HDL-c、LDL-c 及 LP(a)水平均具有差异性, $P$  值分别为 0.008、 $<0.001$ 、0.019、0.009。进一步对 3 组血脂水平进行两两比较,结果显示:①良性组较早期组的 HDL-c 水平明显降低( $P < 0.001$ ),其余指标两组间均无统计学意义;②晚期组与良性组相比,TC、HDL-c、LDL-c 明显下降( $P$  值分别为 0.009、 $<0.001$ 、0.023),而晚期组 LP(a)水平为较良性组明显升高( $P=0.013$ );③晚期组

表 1 良恶性组之间血脂指标差异

Table 1 Comparison of TC, TG, HDL-c, LDL-c and LP(a) between benign group and malignant group (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TC	TG	HDL-c	LDL-c	LP(a)
良性组	100	4.82 ± 0.82	1.26 ± 0.63	1.33 ± 0.25	3.11 ± 0.67	5.18 ± 0.52
恶性组	100	4.47 ± 0.87	1.28 ± 0.57	1.14 ± 0.30	2.93 ± 0.67	6.74 ± 0.67
$P$ 值		0.005	0.868	$<0.0001$	0.061	0.061

与早期组相比,两组之间各项指标均无明显差异,而只有 LP(a)呈升高趋势( $P=0.052$ ,表 2)。

### 2.3 血脂水平与卵巢上皮性肿瘤 Logistic 回归分析

经单因素分析后,进行多因素 Logistic 回归分析。将 TC、TG、HDL-c、LDL-c 及 LP(a)作为自变量,卵巢肿瘤的病变程度作为因变量,进行 Logistic 分析,HDL-c 及 LP(a)与卵巢肿瘤的发展程度有关,差异性具有统计学意义( $P$ 值分别为 $<0.01$ 、 $0.02$ ,表 3)。

根据《中国成人血脂防治指南》,我国国人的血脂

水平正常范围为:TC $<5.18$  mmol/L、LDL-c $<3.37$  mmol/L、HDL-c $>1.04$  mmol/L。根据指南,对 LP(a)的正常值范围尚没有明确的定义,目前认为 LP(a) $<7.75$  mmol/L 为正常水平。根据指南标准仍将卵巢肿瘤的病变程度作为因变量,TC、TG、HDL-c、LDL-c、LP(a)作为自变量,分别对其进行赋值,再次进行 Logistic 回归分析,结果显示:HDL-c 及 LDL-c 与肿瘤的病变程度有关,差异性具有统计学意义( $P$ 值分别为 $<0.01$ 、 $0.01$ ,表 4)。

表 2 良性组、早期组及晚期组血脂指标差异

Table 2 Comparison of TC, TG, HDL-c, LDL-c and LP(a) from each group

组别	例数	TC	TG	HDL-c	LDL-c	LP(a)
良性组	100	4.82 ± 0.82	1.26 ± 0.63	1.33 ± 0.25	3.11 ± 0.67	5.18 ± 0.52
早期组	50	4.59 ± 0.14	1.30 ± 0.09	1.13 ± 0.04***	3.07 ± 0.10	5.32 ± 0.81
晚期组	50	4.37 ± 0.11**	1.25 ± 0.07	1.14 ± 0.05***	2.79 ± 0.09*	8.24 ± 1.04*

与良性组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis result of serum lipids and ovarian epithelial tumor

变量	回归系数	Wald	$P$ 值	OR	95%可信区间
TC	0.086	0.05	0.82	1.09	0.514 ~ 2.307
TG	-0.264	0.97	0.32	0.77	0.454 ~ 1.300
HDL-c	-2.294	12.24	$<0.01$	0.11	0.028 ~ 0.365
LDL-c	-0.534	1.34	0.25	0.59	0.237 ~ 1.451
LP(a)	0.056	5.28	0.02	1.06	1.008 ~ 1.110

表 4 多因素 Logistic 回归分析(根据指南标准赋值后)

Table 4 Logistic regression analysis result of serum lipids and ovarian epithelial tumor (after assignment)

变量	回归系数	Wald	$P$ 值	OR	95%可信区间
TC	-1.145	3.31	0.07	0.32	0.093 ~ 1.092
TG	0.588	2.04	0.15	1.80	0.803 ~ 4.035
HDL-c	1.925	28.31	$<0.01$	6.86	3.374 ~ 13.943
LDL-c	1.59	6.71	0.01	4.90	1.473 ~ 16.330
LP(a)	-0.648	3.50	0.061	0.52	0.266 ~ 1.031

## 3 讨论

脂质在代谢功能及生物结构的维持方面起着关键的作用<sup>[1]</sup>。越来越多的研究证明,血脂的水平与许多肿瘤的发生与发展密切相关<sup>[2]</sup>。在肿瘤的发生发展过程中,为满足其快速生长的要求,肿瘤细胞会以其最大的能力获取、消耗营养物质,从而导致血脂水平变化。许多研究证明,血脂代谢异常可能是妇科恶性肿瘤(包括子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌)发病的危险因素<sup>[5-8]</sup>。

本研究结果显示,卵巢肿瘤患者的 HDL-c 水平明显下降。HDL-c 的主要功能是维持细胞内胆固醇含量的平衡,能与细胞表面的受体结合,从而选择性地促进细胞内过量胆固醇外流<sup>[9]</sup>。故推测低水平的 HDL-c 不能有效地将过量的胆固醇从细胞中清除,从而导致胆固醇在细胞内的聚集,癌细胞可能会利用这些过量的胆固醇来合成自身的细胞膜,促进肿瘤的增殖与生长。也有研究发现,HDL 可抑制细胞因子的表达,从而减少细胞黏附因子的释放,同时还可以抑制单核细胞和淋巴细胞的趋化性,而

低水平的 HDL-c 与卵巢肿瘤发生发展的关系可能与此相关<sup>[10]</sup>。根据本研究的数据分析结果,所有血脂指标中,HDL-c 与卵巢上皮性肿瘤的关系最为密切,随着卵巢上皮性肿瘤的发展而降低,与病变的程度呈明显的负相关,低水平的 HDL-c 是卵巢上皮性肿瘤发生发展的独立危险因素,因此 HDL-c 可作为判断卵巢上皮性肿瘤患者病情,筛选高危患者的指标之一。

虽然 LDL-c 在良恶性卵巢肿瘤的两组比较中差异无统计学意义,仅呈现降低趋势,但晚期组和良性组相比,LDL-c 水平明显降低,这提示了随着卵巢肿瘤病变程度的升级,LDL-c 水平会随之明显下降,虽然在肿瘤的早期,这种变化不明显。由于 LDL-c 是胆固醇的主要载体,难以被 LDL 受体摄取清除,因此 LDL-c 负责将胆固醇转运至外周组织<sup>[11]</sup>,因此可以猜测,晚期肿瘤细胞具有旺盛的分裂增殖能力,为了满足生长、浸润和生长的要求,需要从外周摄取更多的 LDL-c 来完成细胞膜的合成、维持自身的稳定,从而造成晚期卵巢肿瘤的患者 LDL-c 水平的明显下降,但通过何种机制得以实现,目前尚不

完全明了。另外,晚期卵巢癌患者消耗增加,进食减少等都会严重影响血脂的合成。根据我国成人血脂防治指南标准,分析结果显示,与 HDL-c 相似,低水平的 LDL-c 也可以作为卵巢上皮性肿瘤发生发展的独立危险因素。

TC 与 LDL-c 相似,晚期组 TC 的水平明显低于良性组,许多研究表明,低胆固醇血症与肿瘤的发生发展有关<sup>[12-13]</sup>,与本研究结果相似。其降低的机制可能与 LDL-c 相似,另有报道提示某些癌细胞膜上 LDL 受体活性异常增高,加快了胆固醇从血浆到细胞的转运过程而导致了低胆固醇血症<sup>[3]</sup>。而卵巢癌患者引起低胆固醇血症的具体机制尚待研究。

LP(a)是一种特殊独立的高分子质量血浆脂蛋白,主要由载脂蛋白 a 与低密度脂蛋白成分结合形成,许多研究证实,LP(a)的升高与肿瘤的发生发展有密切的关系<sup>[14]</sup>,相关研究证实,由于 LP(a)与纤溶酶原有高度的同源性,可与纤溶酶原竞争性结合血小板,参与血栓的形成。而在肿瘤的转移部位,血栓的形成有利于肿瘤细胞附着于血管和血管外部位,并为之提供生长因子和营养,依靠肿瘤血栓的网状结构,恶性细胞能够增殖,且可以保护肿瘤细胞免受机体的免疫防御作用<sup>[15]</sup>。此外,在卵巢肿瘤中,恶性与良性肿瘤相比,LP(a)仅呈现升高趋势,但在晚期发生转移的肿瘤中 LP(a)的水平明显高于恶性组,说明 LP(a)与晚期肿瘤的发展与转移有着一定的关系。进一步的 Logistic 回归分析显示,随着 LP(a)水平的升高,肿瘤的病变程度也升高,具有统计学意义。

综上所述。血脂水平的变化在卵巢肿瘤的发生发展中有着重重要的作用,其中 HDL-c、LDL-c 与卵巢肿瘤的发展程度呈负相关,而 LP(a)与其发展程度呈正相关。

#### [参考文献]

[1] Gadomska H,Grzechocinska B,Janecki J,et al. Serum lipids concentration in women with benign and malignant ovarian tumours[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005,120(1):87-90

[2] Melvin JC,Holmberg L,Rohrmann S,et al. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity:four meta-analyses[J]. J Cancer Epidemiol,2013,2013:823849

[3] Li AJ,Elmore RG,Chen IY,et al. Serum low-density lipoprotein levels correlate with survival in advanced stage epithelial ovarian cancers[J]. Gynecol Oncol,2010,

116(1):78-81

[4] Merritt MA,Cramer DW,Missmer SA,et al. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology[J]. Br J Cancer,2014,110(5):1392-1401

[5] Bjorge T,Lukanova A,Tretli S,et al. Metabolic risk factors and ovarian cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer project[J]. Int J Epidemiol,2011,40(6):1667-1677

[6] Friedenreich CM,Biel RK,Lau DC,et al. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2011,20(11):2384-2395

[7] Ulmer H,Bjorge T,Concin H,et al. Metabolic risk factors and cervical cancer in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can)[J]. Gynecol Oncol,2012,125(2):330-335

[8] Zhang Y,Liu Z,Yu X,et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer;a large case-control study in China [J]. Gynecol Oncol, 2010,117(1):41-46

[9] Qadir MI,Malik SA. Plasma lipid profile in gynecologic cancers [J]. Eur J Gynaecol Oncol,2008,29 (2):158-161

[10] Vilchez JA,Martinez-Ruiz A,Sancho-Rodriguez N,et al. The real role of prediagnostic high-density lipoprotein cholesterol and the cancer risk;a concise review[J]. Eur J Clin Invest,2014,44(1):103-114

[11] Kotani K,Tsuzaki K,Taniguchi N,et al. LDL Particle size and reactive oxygen metabolites in dyslipidemic patients [J]. Int J Prev Med,2012,3(3):160-166

[12] Yadav NK,Poudel B,Thanpari C,et al. Assessment of biochemical profiles in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012,13(7):3385-3388

[13] Wulaningsih W,Garmo H,Holmberg L,et al. Serum lipids and the risk of gastrointestinal malignancies in the Swedish AMORIS Study[J]. J Cancer Epidemiol, 2012,2012:792034

[14] Hariprasad G,Hariprasad R,Kumar L,et al. Apolipoprotein A1 as a potential biomarker in the ascitic fluid for the differentiation of advanced ovarian cancers [J]. Biomarkers,2013,18(6):532-541

[15] Yang HH,Chen XF,Hu W,et al. Lipoprotein(a) level and its association with tumor stage in male patients with primary lung cancer[J]. Clin Chem Lab Med,2009,47(4):452-457

[收稿日期]2015-02-23