

上皮性卵巢癌患者 LDL 与 ox-LDL 的诊价值及与预后的关系

周 晔, 周彦杰, 李新春(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院妇瘤三科, 长沙 410013)

【摘要】 目的 研究血清中低密度脂蛋白(LDL)和氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)在临床诊断的价值,同时分析其与上皮性卵巢癌患者预后的相关性。**方法** 选取 2010 年 4 月至 2014 年 5 月入治疗的 40 例良性上皮性卵巢肿瘤患者、28 例上皮性卵巢癌患者,以及同期来体检的 30 例健康体检者,比较各组标本血清中高密度脂蛋白、三酰甘油、LDL 和总胆固醇水平,分析血脂水平变化与上皮性卵巢癌分化的关系,同时对 LDL 及 ox-LDL 水平与患者远期生存预测相关性进行分析。**结果** 上皮性卵巢癌患者血清中 ox-LDL、LDL 水平显著高于健康体检者,差异有统计学意义($P<0.05$);高分化型上皮性卵巢癌患者 ox-LDL 和 LDL 水平显著高于其低、中分化型患者,差异有统计学意义($P<0.05$);LDL 及 ox-LDL 水平与患者远期生存预测有相关性。**结论** LDL 及 ox-LDL 水平改变是上皮性卵巢癌患者远期临床预后的重要预测因素,具有重要临床意义。

【关键词】 上皮性卵巢癌; 低密度脂蛋白; 氧化型低密度脂蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)23-3494-03

Diagnostic values of LDL and ox-LDL in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship with prognosis
ZHOU Xuan, ZHOU Yan-jie, LI Xin-chun (Third Department of Gynecological Tumor, Tumor Hospital of Hunan Province/Tumor Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

【Abstract】 Objective To study the diagnostic values of serum low density lipoprotein (LDL) and oxidation of serum lipoprotein (ox-LDL) in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship with prognosis. **Methods** 40 cases of patients with ovarian tumor, 28 cases of patients with epithelial ovarian cancer, and 30 cases of healthy people were enrolled in the study from April 2010 to May 2014. The serum levels of high density lipoprotein in serum (HDL), three glycerol (TG), LDL and ox-LDL of each group were detected and compared. The relationship between the changes of lipid levels and the differentiation of epithelial ovarian cancer was analyzed, and the correlation between the levels of LDL and ox-LDL and the long-term survival prediction was also analyzed. **Results** The serum levels of ox-LDL and LDL in patients with epithelial ovarian cancer were significantly higher than healthy people ($P<0.05$). The serum levels of ox-LDL and LDL in patients with well differentiated epithelial ovarian cancer were significantly higher than patients with moderately and poorly differentiated epithelial ovarian cancer ($P<0.05$). The serum levels of LDL and ox-LDL were related to the long-term survival prediction. **Conclusion** The change of LDL and ox-LDL levels is an important prediction factor of long-term prognosis of patients with epithelial ovarian cancer, which has important clinical significance.

【Key words】 epithelial ovarian cancer; low density lipoprotein; serum lipoprotein oxidation; prognosis

卵巢肿瘤按照组织发生可分为上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤。上皮性卵巢肿瘤是最常见的卵巢肿瘤,据报道,卵巢肿瘤中有超过 70% 的为上皮性卵巢肿瘤^[1]。恶性上皮性卵巢肿瘤(卵巢癌)是近年来被广泛关注的妇科恶性肿瘤,有研究表明,卵巢癌的发病率占妇科恶性肿瘤的第 3 位,病死率稳居首位^[2]。卵巢癌严重威胁妇女的生命健康。由于卵巢癌早期缺乏典型的临床表现,76% 的患者在发现时已有转移,这是导致较高病死率的主要原因^[3]。氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是天然 LDL 经氧化修饰形成的脂蛋白。国内外已有多篇报道,证实 ox-LDL 与肿瘤有着密切的相关性^[4-5]。本研究检测并比较了 2010 年 4 月至 2014 年 5 月本科室良性上皮性卵巢肿瘤患者和卵巢癌患者的血脂水平,探讨 ox-LDL、

LDL 与卵巢肿瘤恶化的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 4 月至 2014 年 5 月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院妇瘤三科入院治疗的患者 68 例。其中上皮性卵巢癌组 28 例,年龄 22~70 岁;按组织学可分为低分化 8 例,中分化 12 例,高分化 8 例。良性上皮性卵巢肿瘤 40 例,年龄 20~68 岁;其中浆液性良性上皮瘤 28 例,黏液性良性上皮瘤 12 例。卵巢肿瘤患者组纳入标准:已接受剖腹探查,同时转移性病灶被手术完全切除,且至少接受了 6 个周期辅助化疗;属于Ⅲ或Ⅳ期患者。排除标准:其他恶性肿瘤,已知肝肾衰竭或已行他汀治疗。同时从本院体检中心选取健康女性 30 例作为健康对照组,无器质性病变,各项脏器功能正常,无妇科疾病。

病,年龄 20~75 岁。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 酶标仪 (Multiskan FC, 美国 Thermo Scientific 公司), 全自动生化分析 (AU5800, 美国贝克曼公司)。Ox-LDL 试剂盒 OxiSelect™ Human Oxidized LDL ELISA Kit (美国 Cell biolabs 公司), 高密度脂蛋白 (HDL)、三酰甘油 (TG)、LDL 和总胆固醇 (TC) 均为实验室仪器配套试剂。移液枪由 Eppendof 公司提供。

1.2.2 检测方法与标准 对所选择的所有患者及健康对照者按照标准方法分别留取血常规、血清尿酸、肌酐、血脂 4 项、糖化血红蛋白等指标的标本。最佳手术切除定义为残留病变小于 1 cm。后续复发性疾病患者在医生指导下进行手术和(或)化疗治疗。对空腹采集的血液标本进行分离血清, 按照试剂盒要求对血清中的 ox-LDL 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行检测, 即按照试剂盒进行处理后利用酶标仪在 450 nm 波长

下检测吸光度值, 计算血清中 ox-LDL 水平。同时采用全自动生化分析仪测定血清中 HDL、TG、LDL 及 TC 水平。使用 Kaplan-Meier 生存分析 ox-LDL 及 LDL 与患者远期预后的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行分析, 各样本计量测试数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 采用 Cox Regression 对影响因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康对照组、良性上皮性卵巢肿瘤组及上皮性卵巢癌组血清 5 项水平测定结果 见表 1。由表 1 可以看出, 3 组 HDL、TG 及 TC 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。上皮性卵巢癌患者 LDL 显著高于健康对照组和良性上皮性卵巢肿瘤患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。良性上皮性卵巢肿瘤患者 LDL 和 ox-LDL 显著高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 3 组研究对象血清中脂蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	ox-LDL (μg/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
健康对照组	30	1.21±0.12	2.15±0.24 [#]	412.01±125.32 [#]	1.41±0.21	4.51±0.31
良性上皮性卵巢肿瘤组	28	1.28±0.42	7.31±1.29 [*]	505.25±168.98 [*]	1.38±0.24	4.32±0.55
上皮性卵巢癌组	40	1.52±0.19	14.54±2.54 ^{* #}	874.35±186.35 ^{* #}	1.35±0.15	4.58±0.87
<i>F</i>		2.68	8.67	38.98	3.67	2.54
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与健康对照组比较, * $P < 0.05$;与良性上皮性卵巢癌组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.2 不同分化程度卵巢癌患者血清 LDL 水平 见表 2。由表 2 可以看出, 随着上皮性卵巢癌分化程度的增加, 患者血清 LDL 和 ox-LDL 水平呈显著上升趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高分化组 LDL 水平远远高于中分化组和低分化组, ox-LDL 水平从低分化组的 (682.29±111.57) μg/L 上升到高分化组的 (974.35±186.35) μg/L。

表 2 不同分化程度卵巢癌患者血清 LDL 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LDL (mmol/L)	Ox-LDL (μg/L)
高分化组	8	20.54±4.28 ^{* #}	974.35±186.35 ^{* #}
中分化组	12	12.18±3.15 [*]	864.87±201.52 [*]
低分化组	8	8.54±1.27	682.29±111.57
<i>F</i>		9.68	12.65
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与低分化组比较, * $P < 0.05$;与中分化组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 3 可能预后因素对生存期多变量风险分析结果

变量名称	危险度	95%置信区间	<i>P</i>
LDL 水平	1.103 2	1.103 2~1.153 4	0.003 1
Ox-LDL 水平	1.009 2	1.009 2~1.012 4	0.002 1
满意肿瘤细胞减灭术	0.997 8	0.642 7~1.634 7	0.691 2
年龄	1.174 0	0.578 9~1.864 7	0.850 0
体质量	0.989 8	0.998 3~1.210 3	0.580 1

2.3 LDL 及 ox-LDL 水平与患者远期生存预测的相关性 根据数据统计, 残留病灶小于 1 cm 的患者约 91% 接受了满意肿

瘤细胞减灭术。为了确定 LDL 及 ox-LDL 水平与预后的影响, 作者对一些可能的影响因素进行了 Cox Regression 分析, 结果见表 3。由表 3 可以看出, 在校正体质量、年龄、满意肿瘤细胞减灭术后, ox-LDL 及 LDL 仍然是患者生存的独立预测影响因素 (P 分别为 0.003 1 和 0.002 1)。

3 讨 论

随着医学检验技术的不断发展, 人们逐步认识到肿瘤的发生与血脂代谢有密切的关系。Zhang 等^[6]发现血清中血脂水平与结肠癌有着紧密的关系, Kamath 等^[7]的研究结果证实, 血清中血脂代谢紊乱与口腔癌有直接关系。Bahl 等^[8]收集了 520 例早期乳腺癌患者的血清, 并研究了血脂中 TC 及 LDL 与癌症复发的关系, 结果证实 TC 和 LDL 水平的增加是乳腺癌患者低生存率的重要标志。尽管血脂水平的改变与众多疾病相关, 但是否与卵巢癌的发生有关少有报道。

本研究结果发现, 良性上皮性卵巢肿瘤患者及上皮性卵巢癌患者中 LDL 水平显著高于健康对照组, 同时随着上皮性卵巢癌的分化程度加重其水平增加, 这与陆宝明和幸薇^[9]的研究结论相似。ox-LDL 是 LDL 经过氧化后的产物, 已有多篇文章证实, 随着 ox-LDL 水平的增加, 卵巢癌细胞的增殖会呈现明显的剂量依赖, ox-LDL 降低了铂类敏感 CAOV3 细胞和铂类耐药细胞系 (SKOV3 细胞) 的顺铂敏感性^[10]。可能原因是因为脂蛋白水平异常增加可能促进卵巢癌的侵袭能力, 从而使癌细胞进一步分化、迁移, 最终导致恶化。

尽管有人研究了 ox-LDL 在上皮性卵巢癌中的表达, 并发现 ox-LDL 在上皮性卵巢癌患者血清中水平显著增加, 并提出 ox-LDL 的增加可能与上皮性卵巢癌恶化有紧密连接^[11-12]。但是 ox-LDL 水平增加是否可作为上皮性卵巢癌患者远期临

床预后的重要预测因素仍然不清楚。本研究比较了健康人群、良性上皮性卵巢肿瘤患者及上皮性卵巢癌患者血清中 LDL、HDL、ox-LDL、TG、TC 水平,结果均显示上皮性卵巢肿瘤患者 LDL 和 ox-LDL 水平显著高于健康人群,并且随着肿瘤的恶化、恶变,其水平进一步升高。本研究还发现,随着上皮性卵巢癌的分化程度加重,血清中 ox-LDL 也呈递增趋势,这可能与机体内的脂质过氧化程度加重有关,同时也有可能是由于 ox-LDL 水平的增加抑制自然杀伤细胞的增殖和功能,从而促使卵巢癌进一步分化^[13]。

本研究结果证实,ox-LDL 及 LDL 仍然是患者生存的独立预测影响因素,为上皮性卵巢癌患者预后的研究提供一定的科学基础。

参考文献

- [1] 郑莉嫔,魏素艳,蒲春文.血清中 SLP I 及 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(3):44-46.
- [2] 张红梅,徐娟,娄鉴芳,等.卵巢癌患者外周血单个核细胞 Toll 样受体 2 的表达及其诱导的 IL-10 表达[J].南京医科大学学报:自然科学版,2014,34(4):490-494.
- [3] 朱婷,余进进,徐明,等.卵巢癌血清差异表达蛋白分析[J].现代肿瘤医学,2010,18(3):532-535.
- [4] 杜丽惠.上皮性卵巢癌中基质金属蛋白酶-2 及其抑制剂的表达及意义分析[J].中国计划生育和妇产科,2014,6(2):65-69.
- [5] Wan F, Qin X, Zhang G, et al. Oxidized low-density lipoprotein is associated with advanced-stage prostate cancer[J]. Tumour Biol, 2015, 1(2): 223-230.
- [6] Zhang X, Zhao XW, Liu DB, et al. Lipid levels in serum and cancerous tissues of colorectal cancer patients[J].

World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8646-8652.

- [7] Kamath A, Shashidhar KN, Anantharamaiah H, et al. Risk factors, lipid profile, and histopathological study of oral cancers in Kolar district: a case-control study[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(1): 171-175.
- [8] Bahl M, Ennis M, Tannock IF, et al. Serum lipids and outcome of early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 94(2): 135-144.
- [9] 陆宝明,幸薇.血清低密度脂蛋白水平与上皮性卵巢癌患者预后的相关性[J].中国现代医药杂志,2014,16(5):55-57.
- [10] 朱建云.氧化型低密度脂蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及其意义[J].现代检验医学杂志,2013,28(4):115-116.
- [11] Sui X, Liu Y, Li Q, et al. Oxidized low-density lipoprotein suppresses expression of prostaglandin E receptor subtype EP3 in human THP-1 macrophages[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110828.
- [12] Matsuda M, Tamura R, Kanno K, et al. Impact of dyslipidemic components of metabolic syndrome, adiponectin levels, and anti-diabetes medications on malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels in statin-treated diabetes patients with coronary artery disease[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 77-87.
- [13] Duell PB, Dubuc G, Seidah NG, et al. Clearance of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 by low-density lipoprotein apheresis[J]. Circ Res, 2014, 115(1): e3-e4.

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-07-22)

(上接第 3493 页)

人群中的分布范围,是解释检验结果分析检验信息的一个基本尺度和依据。每个新的测试项目开展前或其分析方法学改变甚至患者人群改变时,都需进行参考区间验证试验^[10]。使用 AU2700 全自动生化分析仪检测 20 份来自健康个体的新鲜尿液 NAG,仅有 2 个结果超出参考区间 0.30~12.00 U/L,符合检测值在引用参考区间的参考个体数与总的参考个体数的比率 $r \geq 90\%$ 的可接受标准,因此可以使用现行的参考区间。

综上所述,通过奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪检测 NAG 的性能验证试验,证实该检测系统的精密性、功能灵敏度、线性范围等分析性能与厂家提供的声明基本一致,符合质量目标的要求,能满足临床的要求。

参考文献

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. ISO15189 医学实验室质量和能力认可准则[S].北京:中国合格评定国家认可委员会,2008.
- [2] 韩平治,丁进芳,兰州.尿液 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶连续监测法试剂盒性能评估[J].检验医学,2000,15(3):240-241.
- [3] CLSI. EP5-A2 Evaluation of precision performance of quantitative methods; approved guideline[S]. 2nd, ed.

Wayne, PA: CLSI, 2004.

- [4] CLSI. EP6-A Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; approved guideline[S]. 2nd, ed. Wayne, PA: CLSI, 2004.
- [5] CLSI. C28-A2 How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline[S]. 2nd, ed. Wayne, PA: CLSI, 2000.
- [6] 李婷婷,宁芬,陆雅春.日立 7600 全自动生化分析仪检测系统性能验证[J].安徽医学,2013,34(11):1679-1682.
- [7] 张亚松,谢秋燕. HITACHI7170、7600 以及 ROCHE Cobas C501 全自动生化分析仪分析灵敏度的评价[J].国际检验医学杂志,2011,32(9):993-995.
- [8] 赵建忠.生化分析仪精密性、准确性以及线性范围性能验证[J].国际检验医学杂志,2011,32(10):1111-1112.
- [9] 陈斌鸿,罗恒,李炜焯,等.奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪检测尿素氮临床可报告范围的建立与评价[J].实验与检验医学,2011,29(2):117-120.
- [10] 冯洋,徐上放,鲁静. OLYMPUS AU640 型全自动生化分析仪性能验证[J].实验与检验医学,2014,32(2):229-232.

(收稿日期:2015-03-31 修回日期:2015-06-02)