

血脂与子宫内膜癌

孙榕贺 综述 王云飞[△] 审校

(济宁医学院临床学院, 济宁 272013; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 近年来,随着我国生活水平的提升及饮食结构的改变,高血脂的发病率逐年上升,大量研究证实血脂水平与众多肿瘤的发生发展密切相关。子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性常见的生殖道恶性肿瘤之一,其与血脂的关系也愈加受到关注。血脂可通过 PI3K/AKT 通路、雌激素、ROS 产生等途径促进 EC 的发生发展,他汀类药物对 EC 具有一定的抑制作用,但存在不少争议。本文就血脂与 EC 发生发展、预后的关系以及降脂类药物在 EC 中的应用研究做一综述,以期为后续的基础和临床研究提供参考。

关键词 血脂;子宫内膜癌;发生机制;降脂药物

中图分类号:R711 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2022)06-216-05

Blood lipids and endometrial cancer

SUN Ronghe, WANG Yunfei[△]

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: In recent years, with the improvement of living standards and dietary changes, hyperlipidemia has increased year by year in China. A large number of studies have demonstrated that blood lipid levels are closely associated with the occurrence and development of various tumors. Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignancies of the female genital tract, and its relationship with blood lipids has also attracted more and more attention. Blood lipids may promote the occurrence and development of endometrial cancer through PI3K/AKT pathway, estrogen, and ROS production. Statins also have a certain inhibitory effect on endometrial cancer, but there are still controversies. In this article, we summarize recent studies on the relationship between hypothyroidism and endometrial cancer and the application of lipid-lowering drugs in endometrial cancer in order to provide references for basic research as well as for clinical treatment.

Keywords: Blood lipids; Endometrial cancer; Mechanism; Lipid-lowering drugs

血脂代谢异常与癌症关系也受到了关注。子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是发生在子宫内膜上皮的恶性肿瘤,好发于围绝经期和绝经后女性,其患病率及死亡率逐年递增,而且发病具有年轻化的趋势^[1],对女性生命健康造成严重威胁。通过查阅国内外相关文献,我们发现血脂与 EC 的发生发展有一定的关系,本文就血脂与 EC 的关系、发生机制、预后以及降脂类药物在 EC 中的应用做一综述。

1 血脂

血脂是血浆中的脂肪和类脂的总称,脂肪包括:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, 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)等,是人体必需的物质之一,对维持机体正常的生理功能有着积极意义。血脂水平异常表现为血脂成分中一个或多个指标的升高或下降。经临床研究已证实了血脂与肥胖症、动脉粥样硬化性心脑血管疾病、高血压、糖尿病、非酒精性脂肪肝等疾病的发生

[△][通信作者]王云飞, E-mail: wangyunfei@mail.jnmc.edu.cn

有着紧密联系;近年来,越来越多的研究报告了血脂与许多肿瘤(乳腺癌、胃癌、口腔癌、卵巢癌等)发生、转移、复发有一定的相关性;EC 作为妇科恶性肿瘤,其与血脂的关系也愈来愈受到关注。

2 血脂与 EC

2.1 TG 与 EC

TG 是体内含量最多的脂类,机体大部分组织利用 TG 分解产物来提供能量,人们已经熟知血清高 TG 水平与动脉粥样硬化性心血管疾病风险密切相关,而且近几年研究者已经开始重视 TG 与 EC 等癌症的相关研究。

大多数研究支持 TG 与 EC 的发生存在密切关系。一项前瞻性研究^[2]发现血清 TG 与 EC 风险有正相关关系,这与研究^[3-4]结论一致。苏贞文等^[5]研究指出 EC 组患者 TG 水平均显著高于子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜增生症等患者,并得出结论 EC 组患者糖脂代谢功能受损状况最为明显。然而,Kho 等^[6]研究发现在控制体重指数(BMI)的影响后,TG 和 EC 之间并没有关联。另外,一项病例对照研究^[7]则报告了 TG 在 EC 组中低于非 EC 组。

大多数研究认为高水平的 TG 可能会导致脂肪细胞中的脂肪积聚及产生更多的芳香化酶,此酶可以将雄烯二酮转化为雌激素;TG 还可以抑制性激素结合球蛋白(SHBG)的产生,使循环中雌激素水平升高,雌激素可以促进细胞的有丝分裂,从而参与 EC 的发展;TG 也可以影响肝脏的正常功能,使血糖升高,促进胰岛素的分泌,导致胰岛素抵抗;胰岛素能够结合并激活胰岛素受体、胰岛素样生长因子受体,进而激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶 ERK 信号通路,增强细胞迁移和侵袭,抑制细胞凋亡,促进细胞上皮间质转化,从而有诱导细胞发生 EC 的可能^[8]。

2.2 TC 与 EC

TC 是维持机体正常功能的必需物质,是类固醇激素合成的重要原料,可以转变为肾上腺皮质激素、性激素(如雄激素、雌激素和孕激素),紫外线照射转变为维生素 D₃、胆汁酸等具有多种重要生理作用。

血清 TC 水平与 EC 没有十分明确的关系。

Lindemann 等^[2]研究发现血清 TC 与 EC 的发生没有相关性,在调整体重指数后,发现两者仍没有关系。Zhang 等^[9]报道了 EC 患病风险与 TC 呈正相关。苏贞文等^[5]研究指出 EC 组 TC 水平均显著高于对照组,这与张傢钧^[4]研究结论一致。多数研究支持高 TC 可以增加 EC 的发病风险。

TC 与雌激素在生理学上相互联系,可以通过多种代谢途径转化为雌激素^[10]。绝经前,雌激素主要由卵巢产生,循环中雌激素的水平受到性腺轴(下丘脑-垂体-卵巢)的控制,此时期 TC 对雌激素水平的影响可能是微不足道的;绝经后,脂肪组织是内源性雌激素的主要来源,TC 对雌激素的产生有显著影响,绝经后患者血清 TC 水平更高,循环中雌激素水平相对升高,在没有孕激素拮抗的情况下,雌激素的长期刺激会导致子宫内膜单纯增生、不典型增生,甚至癌变。此外,Gibson 等^[11]研究发现胆固醇的代谢产物 27-羟基胆固醇(27-hydroxycholesterol, 27-OHC)是一种内源性选择性雌激素受体调节剂,其可能通过促进 EC 上皮细胞的增殖而增加 EC 的风险。

2.3 LDL 与 EC

LDL 是体内主要的胆固醇转运蛋白,可被氧化成氧化低密度脂蛋白,当氧化修饰的低密度脂蛋白过量时,其携带的胆固醇便积存在动脉壁上,引起动脉硬化,被称为“坏的胆固醇”,危及心脑血管,导致慢性病的发生;此外,越来越多研究表明 LDL 可能促进肿瘤的发生发展。

血清 LDL 与 EC 的关系结论不统一。Cust 等^[3]研究提示 LDL 与 EC 风险无相关性,这与 Lindemann 等^[2]研究结论相一致。最早的一项病例对照研究^[7]表明,LDL 最低四分位数的妇女患 EC 的风险比最高四分位数的妇女高 3 倍,但这一影响仅限于 55 岁及以上的妇女。但更多研究证明 LDL 与 EC 密切相关,Zhang 等^[9]发现 LDL 与 EC 呈正相关;苏贞文等^[5]研究指出 EC 组患者 LDL 水平均显著高于子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜增生症等患者;Kho 等^[6]研究显示,在控制 BMI 的影响后,LDL 与 EC 之间的关系仍然存在,但是 LDL 对 EC 风险的影响明显减弱。出现部分研究结果不一致的原因可能是由于纳入样本量较少及未考虑到 BMI 等所产生的影响,有关两者的相关性仍需进一步探讨。

目前关于血清 LDL 与 EC 的具体机制尚不清楚,其可能通过影响细胞膜中脂筏结构和功能,促进氧化应激和炎症反应等机制在癌症的发生发展中起一定作用。高 LDL 可导致活性氧(ROS)水平升高;ROS 可促进炎症因子的分泌,过度的炎症反应可以增强氧化应激效应,可导致细胞和组织损伤,导致癌症的发生^[12];慢性炎症可以使细胞基因组不稳定,导致 DNA 损伤,使肿瘤活化或肿瘤抑制剂功能受损,无论是慢性还是肿瘤衍生的炎症,肿瘤微环境内的炎症和炎症相关刺激均可促进癌细胞增殖和存活,促进血管的形成,并有助于肿瘤入侵和转移^[13]。因此,LDL 在癌症发展过程中可能起到重要作用。

2.4 HDL 与 EC

HDL 是一种抗动脉粥样硬化的血浆蛋白,其主要生理功能是维持细胞内外胆固醇的平衡,选择性地使细胞内胆固醇转移到细胞外,被称为“好的胆固醇”,有保护心脑血管的重要作用;此外,有研究发现高 HDL 可能有一定的抗肿瘤作用。

血清 HDL 与患 EC 风险的结论不统一。Lindemann 等^[2]研究血脂与 EC 的关系,调整 BMI 前后,均发现血清 HDL 与 EC 无关。Zhang 等^[9]和 Cust 等^[3]研究均发现 HDL-C 与 EC 呈负相关。Luo 等^[14]发现 TG/HDL-C 比值与子宫内膜癌风险呈正相关,这与早期 Seth 等^[15]研究结论一致,最重要的是,其在调整了多个混杂因素后,两者之间的强烈关联依然存在,还发现 I 型 EC 患者的 TG/HDL-C 比值要高于 II 型患者,且此比值与 EC 的 FIGO 分期、病理类型等影响预后相关因素有关系,还指出了 TG/HDL-C 比值将来可能被用来评估 EC 的发生与进展的标记物。

目前血清 HDL 与 EC 发生具体机制不完全清楚,可能为低 HDL 不能有效地从细胞内去除多余的胆固醇,致胆固醇在细胞内积累,细胞内胆固醇代谢紊乱,积累的胆固醇可以被癌细胞用于合成细胞膜及合成雌激素,最终可能会促进子宫内膜肿瘤细胞的生长与增殖。此外, HDL 不足也会增加 ROS 产生,导致细胞和组织损伤,从而促进癌症的发生发展。

2.5 脂代谢产物与 EC

一项前瞻性研究指出,血脂代谢产物与 EC 的发生密切相关^[16],可能是 EC 发生发展的关键因

素。血脂代谢异常造成脂肪细胞的分泌功能紊乱,导致体内脂肪因子如脂联素、瘦素、TNF- α 、IL-6 等异常降低或增加,这也可能影响子宫内膜癌的发生。脂联素是一种内源性生物活性多肽或蛋白质,其重要的机制是通过 AMPK/mTOR/4EBP1 通路抑制子宫内膜癌细胞迁移及侵袭^[17]。瘦素可以调控脂质代谢与能量平衡,其与 TGF- β 、JAK/STAT、PI3K/AKT、MAPK/ERK 和 Wnt/ β -catenin 信号相互作用,这些信号促进上皮-间质转化,增强癌细胞的增殖、转移能力^[18]。TNF- α 、IL-6 等炎症因子可以促进巨噬细胞的招募,损害脂肪细胞的功能,诱发慢性炎症,最终导致癌症的发生^[13]。

综上所述,血脂和 EC 之间的关系未完全确定,由于肥胖和血脂水平密切关联,有关血脂与 EC 研究中考虑到肥胖、体重指数的潜在影响尤为重要;未来还需要更多的多中心、大样本量、前瞻性研究来进一步证实血脂与 EC 的关系,更要把握肥胖、体重指数的影响。

3 血脂与 EC 预后

目前认为影响 EC 预后的主要因素有年龄、临床分期、病理类型、分级、肌层浸润深度、淋巴结转移、雌激素受体、孕激素受体以及是否绝经等。大多数 EC 患者同时患有血脂代谢异常,血脂异常代谢很可能是影响 EC 预后的重要因素。

有关血脂与 EC 的预后的关系研究比较少,其结论不一。陈海燕等^[19]研究发现 TG 与 EC 患者肿瘤肌层浸润情况、组织学分级、宫颈间质是否受累和盆腔淋巴结是否转移的差异均无统计学意义,提示 TG 与子宫内膜腺癌复发、转移没有明显的相关性。张欢欢等^[20]研究发现 TC、TG、LDL 在淋巴结阳性与阴性组间差异具有统计学意义,该研究没有进行血脂与 EC 患者生存时间的研究,但众多研究表明,淋巴结阳性会影响 EC 患者的生存时间,由此推测,血脂可能会影响 EC 患者的预后。不同手术病理分期的 EC 患者的血脂水平是有差异的,III、IV 期患者的血脂异常程度要比 I、II 期显著,高血脂更容易使肿瘤发生浸润、转移,从而影响 EC 的预后^[21]。因此,积极治疗血脂代谢异常,对预防和治疗 EC 可能会有一定的作用。

4 降脂药物对 EC 的作用

临床常用的降脂药主要是他汀类、贝特类、烟

酸类等药物,研究仅有他汀类药物治疗 EC,并未发现其他降脂药物在 EC 中的应用。近几年大量研究表明他汀类药物对恶性肿瘤具有一定的抑制作用,例如 EC、肝癌、乳腺癌。他汀类药物可以抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMGCR),从而抑制甲羟戊酸途径,该代谢通路对肿瘤细胞的增殖与生存有着至关重要的作用。

他汀类药物对 EC 患者预后的影响存在争议。丹麦一项全国性队列研究^[22]报告了他汀类药物的使用降低了 6694 名 EC 妇女的死亡率,还发现与从不使用他汀类药物的患者相比,诊断前后一直使用和诊断后开始使用他汀类药物患者的死亡率降低了 39%,他汀类药物的使用可能提高 EC 患者的生存率。Urpilainen 等^[23]研究认为他汀类药物的使用与患有糖尿病的 EC 患者的生存时间没有关联,在根据患者的年龄、癌症阶段和组织学进行调整后,两者仍没有显著联系。然而,近期一项 Meta 分析强烈支持他汀类药物的使用可以延长 EC 患者的生存时间^[24]。一部分研究支持他汀类药物可以延长 EC 患者的生存时间,这与积极治疗血脂代谢异常,可能对预防和治疗 EC 有一定的作用。从目前所获得的证据来看,他汀类药物可改善肿瘤患者的预后,有望成为强有力的抗肿瘤候选药物。

5 小结与展望

目前血脂与 EC 发生、复发和转移的关系仍不明确;血脂可能通过 PI3K/AKT 通路、雌激素、ROS 产生等促进 EC 的发生,其更具体的作用机制有待于更深层次的探究;降脂药物尤其是他汀类药物能否预防与治疗 EC 还有待于高质量的临床研究进一步探索。未来有可能通过 TG、TC、HDL 等生化指标尽早识别 EC 高危人群并提前采取预防措施,我们期待根据血脂对 EC 的作用机制,研究出新的靶向药物,为 EC 未来的治疗提供新方向及思路。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21660.
- [2] Lindemann K, Vatten LJ, Ellström-Eng M, et al. Serum lipids and endometrial cancer risk: results from the HUNT-II study[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2938-2941. DOI: 10. 1002/ijc. 24285.
- [3] Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(3): 755-767. DOI: 10. 1677/erc-07-0132.
- [4] 张傢钧. 血脂水平与子宫内膜癌相关性的临床分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [5] 苏贞文, 何文凤, 赖建芬. 不同类型异常子宫出血患者糖脂代谢特点的分析[J]. 中国病案, 2020, 21(6): 79-82.
- [6] Kho PF, Amant F, Annibaldi D, et al. Mendelian randomization analyses suggest a role for cholesterol in the development of endometrial cancer [J]. Int J Cancer, 2021, 148(2): 307-319. DOI: 10. 1002/ijc. 33206.
- [7] Swanson CA, Potischman N, Barrett RJ, et al. Endometrial cancer risk in relation to serum lipids and lipoprotein levels[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994, 3(7): 575-581.
- [8] Wang C, Su K, Zhang Y, et al. IR-A/IGF-1R-mediated signals promote epithelial-mesenchymal transition of endometrial carcinoma cells by activating PI3K/AKT and ERK pathways [J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(3): 295-306. DOI: 10. 1080/15384047. 2018. 1529096.
- [9] 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. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2009. 12. 029.
- [10] Yang X, Wang J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review [J]. Front Oncol, 2019, 9: 744. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 00744.
- [11] Gibson DA, Collins F, Cousins FL, et al. The impact of 27-hydroxycholesterol on endometrial cancer proliferation [J]. Endocr Relat Cancer, 2018, 25(4): 381-391. DOI: 10. 1530/erc-17-0449.
- [12] Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/ β -catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress during carcinogenesis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 745. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 00745.
- [13] Borghi C, Indraco U, Scutiero G, et al. Biomolecular basis related to inflammation in the pathogenesis of endometrial cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,

- 2018, 22 (19): 6294-6299. DOI: 10. 26355/eurev _ 201810_16038.
- [14] Luo YZ, Yang Z, Qiu YL, et al. Pretreatment triglycerides-to-high density lipoprotein cholesterol ratio in postmenopausal women with endometrial cancer[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35 (5): 303-309. DOI: 10. 1002/kjm2. 12033.
- [15] Seth D, Garmo H, Wigertz A, et al. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study [J]. Int J Mol Epidemiol Genet, 2012, 3 (2): 122-133.
- [16] Dossus L, Kouloura E, Biessy C, et al. Prospective analysis of circulating metabolites and endometrial cancer risk [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162 (2): 475-481. DOI: 10. 1016/j. ygy. 2021. 06. 001.
- [17] 隆曜先, 王毛毛, 蔡志福, 等. 脂联素通过 AMPK/mTOR/4EBP1 通路对子宫内膜癌细胞迁移及侵袭的影响[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30 (1): 25-31. DOI: 10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2020. 01. 003.
- [18] Boroń D, Nowakowski R, Grabarek BO, et al. Expression pattern of leptin and its receptors in endometrioid endometrial cancer [J]. J Clin Med, 2021, 10 (13): 2787. DOI: 10. 3390/jcm10132787.
- [19] 陈海燕, 谢承宏, 宋红林, 等. 脂代谢异常与子宫内膜腺癌发生的相关因素研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6 (2): 148-152.
- [20] 张欢欢, 李群. 血清 CA125、凝血功能、血脂检测在子宫内膜癌分期中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (12): 1981-1984.
- [21] 曾秋平, 曾剑兵, 方秀兰. 子宫内膜癌患者血脂代谢临床分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33 (2): 158-161. DOI: 10. 13267/j. cnki. syzlzz. 2018. 02. 013.
- [22] Sperling CD, Verdoodt F, Kjaer Hansen M, et al. Statin use and mortality among endometrial cancer patients: a Danish nationwide cohort study [J]. Int J Cancer, 2018, 143 (11): 2668-2676. DOI: 10. 1002/ijc. 31625.
- [23] Urpilainen E, Ahtikoski A, Arima R, et al. No association between statin use and the prognosis of endometrial cancer in women with type 2 diabetes [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 621180. DOI: 10. 3389/fphar. 2021. 621180.
- [24] Li J, Liu R, Sun Z, et al. The association between statin use and endometrial cancer survival outcome: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (47): e13264. DOI: 10. 1097/md. 00000000000013264.
- (收稿日期 2021-07-11)
(本文编辑: 石俊强)

(上接第 215 页)

- [6] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动 (2019—2030 年): 总体要求、重大行动及主要指标 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34 (9): 846-858. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2019. 09. 003.
- [7] Harris MI, Eastman RC. Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16 (4): 230-6. DOI: 10. 1002/1520-7560 (2000) 9999: 9999 < ; aid-dmrr122 > 3. 0. co; 2-w.
- [8] Al-Khabbaz AK, Al-Shammari KF, Al-Saleh NA. Knowledge about the association between periodontal diseases and diabetes mellitus: contrasting dentists and physicians [J]. J Periodontol, 2011, 82 (3): 360-6. DOI: 10. 1902/jop. 2010. 100372.
- [9] 张旭, 汪饶饶, 唐小山, 等. 非口腔医学专业的口腔科学教学改革探讨 [J]. 口腔材料器械杂志, 2016, 25 (1): 47-50. DOI: 10. 11752/j. kqcl. 2016. 01. 12.
- [10] 孟令凯, 孙伟东, 邵佳新, 等. 医学院校非口腔医学专业学生对牙周病的认知情况 [J]. 微量元素与健康研究, 2021, 38 (3): 56-57.
- [11] 丁远森, 王枫, 孙家悦, 等. 不同年龄 2 型糖尿病患者牙周健康流行病学调查 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2021, 41 (2): 217-222. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2021. 02. 014.
- [12] Lin H, Zhang H, Yan Y, et al. Knowledge, awareness, and behaviors of endocrinologists and dentists for the relationship between diabetes and periodontitis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106 (3): 428-34. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2014. 09. 008.
- (收稿日期 2021-05-09)
(本文编辑: 石俊强)