

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.006
文章编号: 1005-8982 (2020) 08-0033-07

血脂异常与非小细胞肺癌预后的关系

官禹, 何坤

(泸州市人民医院 胸外科, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 回顾性分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者血脂水平与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2011年6月—2015年5月泸州市人民医院就诊的晚期NSCLC初治患者367例,根据患者血脂水平是否正常分为血脂阳性组和血脂阴性组,分析血脂水平与NSCLC临床病理特征及与患者生存期的关系,并采用Logistic回归分析评估肺鳞癌及肺腺癌患者预后差异的独立影响因素。**结果** 两组年龄、性别、组织学类型、临床分期、颅内转移、肝转移及胸膜转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。126例肺鳞癌患者中,血脂阳性组与血脂阴性组年龄、肝转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。241例肺腺癌患者中,血脂阳性组与血脂阴性组年龄、性别、临床分期、淋巴结转移及胸膜转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺鳞癌患者血脂阳性组与血脂阴性组中位生存时间分别为23.4和14.6个月;3年累积生存率分别为15.3%和3.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺腺癌患者血脂阳性组与血脂阴性组中位生存时间分别为21.3和13.1个月;3年累积生存率分别为6.3%和0.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血脂异常、原发灶部位和组织学类型是NSCLC患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** 血脂水平与NSCLC生存相关,可作为该类肺癌患者的预后指标。

关键词: 非小细胞肺癌;血脂异常;生存;预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Relationship between dyslipidemia and prognosis in patients with non-small cell lung cancer

Yu Guan, Kun He

(Department of Surgery, People's Hospital of Luzhou, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To identify the relationships of dyslipidemia with the clinical pathological characteristics and survival time in patients with non-small cell lung cancer. **Methods** According to inclusion and exclusion criteria, A total of 367 patients with non-small cell lung cancer were diagnosed by pathology and tested the serum lipoprotein level in our hospital during June 1, 2011 to May 31, 2015. According to the levels of serum lipoprotein, patients were divided into the normal level group (negative group) and abnormal level group (positive group). The differences of patients' clinical pathological characteristics and survival time in the two groups were analyzed. And logistic regression analysis was used to determine the independent impact factors of the differences of prognosis in both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of lung in this study. **Results** Among the 367 patients, the blood lipid-positive group was significantly different from the lipid-negative group in terms of age, gender, histological features, clinical stage, intracranial metastasis, liver metastasis, and pleural metastasis ($P < 0.05$). Among them, 126 patients with squamous cell carcinoma, the blood lipid-positive group was different from the lipid-negative group in age and liver metastasis ($P < 0.05$); among the 241 adenocarcinomas, the blood lipid-positive group was significantly

different from the lipid-negative group in terms of age, gender, clinical stage, lymph node metastasis, and pleural metastasis ($P < 0.05$). In different histological classification between the two groups of serum lipoprotein, the median survival period of squamous cell carcinoma was 23.4 months and 14.6 months, adenocarcinoma was 21.3 months and 13.1 months, the abnormal group were all significantly higher than those in the normal group ($P < 0.05$). The multivariate logistic analysis has indicated that only dyslipidemia, the location of primary lesion and the histological type can independently result in the different prognosis of non-small cell lung cancer. **Conclusions** The level of serum lipoprotein is an important indicator for prognosis in non-small cell lung cancer.

Keywords: non-small cell lung cancer; dyslipidemias; survival; prognosis

原发性肺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占原发性肺癌的 80% ~ 85%^[1-2]。NSCLC 恶性程度高,预后较差,其中位生存时间 8 ~ 10 个月^[3-4]。

临床分期、血清肿瘤标志物和分子基因分型等有助于判断患者预后,对于治疗策略有重要的临床指导意义。但临床分期、血清肿瘤标志物在临床中已不能准确反映患者预后。寻找到准确的生物学标志物对于预测 NSCLC 的预后非常有必要。有学者报道,NSCLC 肥胖患者的生存率明显高于体重正常患者^[5]。血脂水平是否与 NSCLC 患者的预后相关尚不清楚。因此本研究拟探讨血脂与 NSCLC 患者的临床特征及生存预后的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 6 月—2015 年 5 月泸州市人民医院确诊的原发性 NSCLC 患者 367 例。其中,男性 267 例,女性 100 例;年龄 26 ~ 81 岁,平均 62.53 岁;病理类型:肺腺癌 241 例,肺鳞癌 126 例;临床分期:早期肺癌(I、II 期)64 例,中晚期(III、IV 期)303 例。患者随访 24 ~ 36 个月。纳入标准:初诊为原发性 NSCLC;均经细胞学或病理学证实;未行其他相关抗肿瘤治疗。排除标准:无病理学依据;临床资料不完整;合并其他肿瘤或肺癌复治。

1.2 方法

收集患者资料,包括肺癌患者年龄、性别、吸烟与否、组织学类型、临床分期、淋巴结转移及远程转移。临床分期依据第七版美国癌症联合委员会的 TNM 分期^[6],组织学类型根据 1999 年世界卫生组织肺癌组织学类型分类标准^[7],且由病理科医师确认。

根据血脂水平是否正常进行分组,成人正常值范围:总胆固醇 2.80 ~ 5.17 mmol/L,甘油三酯

0.56 ~ 1.7 mmol/L,胆固醇酯 2.80 ~ 5.17 mmol/L,高密度脂蛋白:男性 0.96 ~ 1.15 mmol/L、女性 0.90 ~ 1.55 mmol/L,低密度脂蛋白 0.0 ~ 3.1 mmol/L。血脂水平低于或等于正常范围作为血脂阴性组,血脂水平高于正常范围作为血脂阳性组,分别有 172 和 195 例。

1.3 观察指标

分析两组患者的年龄、性别、吸烟史、组织学类型、临床分期、淋巴结转移及远处转移的临床特征差异;分析不同组织学类型患者的年龄、性别、吸烟史、临床分期、淋巴结转移及远处转移的临床特征和生存曲线的差异;观察差异有统计学意义的临床病理特征对患者生存预后的影响。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism 统计软件。计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

血脂阴性组与血脂阳性组患者年龄、性别、组织学类型、临床分期、颅内转移、肝转移及胸膜转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同组织学类型血脂水平患者的临床资料比较

将 126 例肺鳞癌患者分为肺鳞癌血脂阴性组和肺鳞癌血脂阳性组,分别有 57 和 69 例。两组年龄、肝转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

将 241 例肺腺癌患者分为肺腺癌血脂阴性组和肺腺癌血脂阳性组,分别有 115 和 126 例。两组年龄、性别、临床分期、淋巴结转移及胸膜转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 血脂阴性组与血脂阳性组临床资料比较

组别	n	年龄例 (%)			男 / 女 / 例	吸烟例 (%)	
		<45 岁	45 ~ <60 岁	≥ 60 岁		是	否
血脂阴性组	172	12 (6.98)	52 (30.23)	108 (62.79)	129/43	94 (54.65)	78 (45.35)
血脂阳性组	195	15 (7.69)	75 (38.46)	105 (53.85)	138/57	109 (55.90)	86 (44.10)
χ^2 值			0.200		0.195		0.821
P 值			0.000		0.017		0.143

组别	n	组织学类型例 (%)		临床分期例 (%)				颅内转移例 (%)	
		鳞癌	腺癌	I 期	II 期	III 期	IV 期	是	否
血脂阴性组	172	53 (30.81)	119 (69.19)	21 (12.21)	17 (9.88)	43 (25.00)	91 (52.91)	18 (10.47)	154 (89.53)
血脂阳性组	195	73 (37.44)	122 (62.56)	10 (5.13)	16 (8.21)	54 (27.69)	115 (58.97)	17 (8.72)	178 (91.28)
χ^2 值		0.280			0.195			0.109	
P 值		0.000			0.000			0.027	

组别	n	骨转移例 (%)		肝转移例 (%)		肾上腺转移例 (%)	
		是	否	是	否	是	否
血脂阴性组	172	27 (15.70)	145 (84.30)	12 (6.98)	160 (93.02)	8 (4.65)	164 (95.35)
血脂阳性组	195	37 (18.97)	158 (81.03)	17 (8.72)	178 (91.28)	7 (3.59)	188 (96.41)
χ^2 值		0.136		0.105		0.263	
P 值		0.223		0.039		0.608	

组别	n	淋巴结转移例 (%)		肺内转移例 (%)		胸膜转移例 (%)	
		是	否	是	否	是	否
血脂阴性组	172	97 (56.40)	75 (43.60)	17 (9.88)	155 (90.12)	19 (11.05)	153 (88.95)
血脂阳性组	195	125 (64.10)	70 (35.90)	23 (11.79)	172 (88.21)	31 (15.90)	164 (84.10)
χ^2 值		0.388		0.113		0.122	
P 值		0.117		0.312		0.022	

表 2 肺鳞癌血脂阴性组与肺鳞癌血脂阳性组临床资料比较

组别	n	年龄例 (%)			男 / 女 / 例	吸烟例 (%)	
		<45 岁	45 ~ <60 岁	≥ 60 岁		是	否
肺鳞癌血脂阴性组	57	4 (7.02)	29 (50.88)	24 (42.10)	51/6	48 (84.21)	9 (15.79)
肺鳞癌血脂阳性组	69	3 (4.35)	21 (30.43)	45 (65.22)	62/7	55 (79.71)	14 (20.29)
χ^2 值			0.279		0.169		0.212
P 值			0.000		0.549		0.394

组别	n	临床分期例 (%)				颅内转移例 (%)	
		I 期	II 期	III 期	IV 期	是	否
肺鳞癌血脂阴性组	57	7 (12.28)	9 (15.79)	17 (29.82)	24 (42.11)	4 (7.02)	53 (92.98)
肺鳞癌血脂阳性组	69	5 (7.25)	8 (11.59)	28 (40.58)	28 (40.58)	3 (4.35)	66 (95.65)
χ^2 值			0.408			0.150	
P 值			0.354			0.478	

续表 2

组别	n	骨转移例 (%)		肝转移例 (%)		肾上腺转移例 (%)	
		是	否	是	否	是	否
肺鳞癌血脂阴性组	57	7 (12.28)	50 (87.72)	3 (5.26)	54 (94.74)	4 (7.02)	53 (92.98)
肺鳞癌血脂阳性组	69	9 (13.04)	60 (86.96)	6 (8.70)	63 (91.30)	3 (4.35)	66 (95.65)
χ^2 值		0.180		0.157		0.150	
P 值		0.536		0.019		0.128	

组别	n	淋巴结转移例 (%)		肺内转移例 (%)		胸膜转移例 (%)	
		是	否	是	否	是	否
肺鳞癌血脂阴性组	57	31 (54.39)	26 (45.61)	6 (10.53)	51 (89.47)	5 (8.77)	52 (91.23)
肺鳞癌血脂阳性组	69	42 (60.87)	27 (39.13)	8 (11.59)	61 (88.41)	7 (10.14)	62 (89.86)
χ^2 值		0.759		0.173		0.166	
P 值		0.233		0.129		0.341	

表 3 肺腺癌血脂阴性组与肺腺癌血脂阳性组临床资料比较

组别	n	年龄例 (%)			男/女/例	吸烟例 (%)	
		<45 岁	45 ~ <60 岁	≥ 60 岁		是	否
肺腺癌血脂阴性组	115	10 (8.70)	22 (19.13)	83 (72.17)	51/64	44 (38.26)	71 (61.74)
肺腺癌血脂阳性组	126	13 (10.32)	53 (42.06)	60 (47.62)	49/77	54 (42.86)	72 (57.14)
χ^2 值		0.136			0.356	0.339	
P 值		0.000			0.028	0.235	

组别	n	临床分期例 (%)				颅内转移例 (%)	
		I 期	II 期	III 期	IV 期	是	否
肺腺癌血脂阴性组	115	12 (10.43)	9 (7.83)	24 (20.87)	70 (60.87)	17 (14.78)	98 (85.22)
肺腺癌血脂阳性组	126	9 (7.14)	9 (7.14)	26 (20.64)	82 (65.08)	18 (14.29)	108 (85.71)
χ^2 值		0.742				0.091	
P 值		0.000				0.623	

组别	n	骨转移例 (%)		肝转移例 (%)		肾上腺转移例 (%)	
		是	否	是	否	是	否
肺腺癌血脂阴性组	115	24 (20.87)	91 (79.13)	9 (7.83)	106 (92.17)	6 (5.22)	109 (94.78)
肺腺癌血脂阳性组	126	31 (24.60)	95 (75.40)	14 (11.11)	112 (88.89)	6 (4.76)	120 (95.24)
χ^2 值		0.199		0.080		0.072	
P 值		0.216		0.134		0.078	

组别	n	淋巴结转移例 (%)		肺内转移例 (%)		胸膜转移例 (%)	
		是	否	是	否	是	否
肺腺癌血脂阴性组	115	66 (57.39)	49 (42.61)	12 (10.43)	103 (89.57)	15 (13.04)	100 (86.96)
肺腺癌血脂阳性组	126	82 (65.08)	44 (34.92)	16 (12.70)	110 (87.30)	26 (20.63)	100 (79.37)
χ^2 值		0.264		0.084		0.008	
P 值		0.029		0.465		0.031	

2.3 不同组织学类型患者的预后比较

对患者进行 24 ~ 36 个月的随访, 肺鳞癌血脂阳性组与阴性组中位生存时间分别为 23.4 和 14.6 个月, 前者高于后者; 3 年累积生存率分别为 15.3% 和 3.4%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.900$,

$P=0.000$) (见图 1A)。肺腺癌血脂阳性组与阴性组中位生存时间分别为 21.3 和 13.1 个月, 前者高于后者, 3 年累积生存率分别为 6.3% 和 0.0%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=65.400$, $P=0.000$) (见图 1B)。

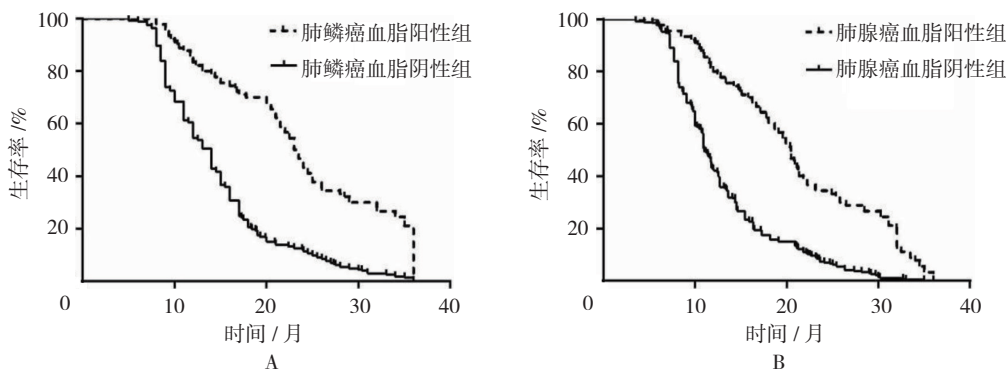


图 1 不同组织学类型血脂阴性组与阳性组的生存曲线

2.4 影响 NSCLC 患者预后的 Logistic 回归分析

对 NSCLC 患者预后差异有统计学意义的影响因素进行单因素 Logistic 回归分析, 结果提示, NSCLC 患者预后与年龄、原发灶部位、组织学类型、血脂异常及临床分期有关 ($P < 0.05$), 在年龄 ≥ 45 岁、周围型肺腺癌、血脂正常患者中预后较好。见

表 4。

将单因素 Logistic 回归分析结果中差异有统计学意义的因素作为自变量, 评估 NSCLC 患者预后的独立影响因素。结果表明, 血脂异常、原发灶部位和组织学类型是 NSCLC 患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 影响 NSCLC 患者预后的单因素 Logistic 回归分析参数

影响因素	\hat{OR}	95% CI		P 值	影响因素	\hat{OR}	95% CI		P 值
		下限	上限				下限	上限	
年龄					血脂异常				
<45 岁	1.000				是	1.000			
45 ~ <60 岁	0.625	0.328	0.962	0.031	否	0.539	0.396	0.954	0.001
≥ 60 岁	0.603	0.278	1.497	0.043	临床分期				
性别					I 期	1.000			
男	1.000				II 期	0.828	0.424	1.442	0.029
女	0.527	0.389	1.227	0.075	III 期	0.875	0.583	1.823	0.018
吸烟					IV 期	0.631	0.337	0.935	0.003
是	1.000				淋巴结转移				
否	1.237	0.893	1.583	0.087	是	1.000			
原发灶部位					否	0.329	0.181	2.379	0.074
中央型	1.000				远处转移				
周围型	0.604	0.320	0.982	0.033	是	1.000			
组织学类型					否	0.473	0.239	0.889	0.092
肺鳞癌	1.000								
肺腺癌	0.726	0.496	3.027	0.014					

表 5 影响 NSCLC 患者预后的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
血脂异常	2.196	1.791	5.568	0.006	1.632	1.296	2.931
原发灶部位	2.738	2.284	6.385	0.022	3.691	1.798	6.832
组织学类型	1.428	2.453	9.472	0.018	2.174	1.687	3.882

3 讨论

NSCLC 已成为危害人类生命安全的疾病, 虽然近年治疗药物和方法在一定程度上抑制疾病进展, 但其死亡率仍居高不下^[8]。有研究表明, 性别、吸烟、TNM 分期及手术是影响 NSCLC 患者预后的因素^[9]。但是这些因素并不能完全解释临床实践中常出现的同病同治不同效。因此, 找出与 NSCLC 疾病进展密切相关的生物学指标, 根据其变化调整治疗策略是十分必要的。

血脂广泛存在于人体中, 是血浆中中性脂肪(甘油三酯和胆固醇)和类脂(磷脂、糖酯、固醇及类固醇)的总称。血脂给人体新陈代谢和生命活动提供能源, 一定程度上反映机体营养状况。脂质代谢改变与多种恶性肿瘤的发生、发展有关。孔令泉等^[10]发现, 血脂水平异常是导致乳腺癌发生发展的关键因素。RIONDINO 等^[11]报道, 血脂水平不断升高是导致直肠癌发生的高危因素。血脂水平与恶性肿瘤患者预后是否有相关性, 目前尚没有准确结论。FIORENZA 等^[12]研究表明, 对于原发肿瘤来源不同的患者, 出现远处转移患者的血脂水平比无转移患者显著降低。黄爱本等^[13]报道, 肺癌患者普遍存在低胆固醇倾向, 术前胆固醇水平越低预后越差。SIEMIANOWICZ 等^[14]研究发现, 低胆固醇血症可能增加肿瘤患者的死亡风险。本研究结果显示, 血脂异常与肺鳞癌及肺腺癌的预后密切相关。肺鳞癌患者中, 血脂阴性患者中位生存期低于血脂阳性患者, 肺腺癌患者也得出相同结论, 这与文献报道结果基本一致。且本研究中多因素分析显示, 血脂异常、原发灶部位和组织学类型是 NSCLC 患者预后差异的独立影响因素。

胆固醇在细胞膜的形成和调节细胞膜的流动性以及功能中起着重要作用, 包括跨膜信号传导和对细胞外基质的细胞黏附作用。此外, 低水平的胆固醇可削弱免疫系统功能, 从而使对抗肿瘤扩散的防御机制

减弱。MULDOON 等^[15]研究发现, 与高胆固醇患者相比, 低胆固醇患者有较少的循环淋巴细胞、总 T 细胞和 CD8⁺ 细胞。有研究表明, 胆固醇也可增强单核细胞的抗原提呈功能^[16]。

综上所述, NSCLC 患者治疗前的血脂水平是影响患者预后的重要因素, 可作为预测指标之一。但是其在 NSCLC 患者诸多预后因素中的价值权重及其发生机制仍然需要继续深入地研究。而且本研究作为回顾性研究, 存在患者基线特征、治疗手段不一致及随访信息不完全等特点, 明确血脂水平对其预后的价值可能需要更大样本量的随机对照研究。

参 考 文 献:

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 陈万青, 张思维, 邹小农. 中国肺癌发病死亡的估计和流行趋势研究[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(5): 488-493.
- [3] 秦虹, 张科乾, 李文花, 等. 非小细胞肺癌脑转移全脑放疗联合靶向药物治疗系统评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(4): 300-304.
- [4] 李艳, 郭其森. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 20(10): 800-804.
- [5] LAM V K, BENTZEN S M, MOHINDRA P, et al. Obesity is associated with long-term improved survival in definitively treated locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Lung cancer, 2017, 104: 52-57.
- [6] EDGE S B, COMPTON C C. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [7] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, RIELY G J. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 992-1001.
- [8] GIATROMANOLAKI A, KALAMIDA D, SIYRIDIS E, et al. Increased expression of transcription factor EB (TFEB) is associated with autophagy, migratory phenotype and poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 90(1): 98-105.
- [9] 方志红, 李天苗, 许荣忠, 等. 246 例非小细胞肺癌的预后影响

- 因素分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(8): 1234-1236.
- [10] 孔令泉, 李欣, 厉红元, 等. 关注乳腺癌患者血脂异常的诊断与防治 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11(2): 89-91.
- [11] RIONDINO S, ROSELLI M, PALMIROTTA R, et al. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5177-5190.
- [12] FIORENZA A M, BRANCHI A, SOMMARIVA D. Serum lipoprotein profile in patients With cancer. A comparison with non-cancer subjects[J]. International Journal of Clinical and Laboratory Research, 2000, 30(3): 141-145.
- [13] 黄爱本, 庞莉, 蒋延文, 等. 肺癌患者手术及化疗前后血脂水平的变化及意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(2): 65-68.
- [14] SIEMIANOWICZ K, GMINSKI J, STAJSZCZYK M, et al. Serum total cholesterol and triglycerides levels in patients with lung cancer[J]. Int J Mol Med, 2000, 5(2): 201-205.
- [15] MULDOON M F, MARSLAND A, FLORY J D, et al. Immune system differences in men with hypo-or hypercholesterolemia[J]. Clinical immunology and immunopathology, 1997, 84(2): 145-149.
- [16] HUGHES D A, TOWNSEND P J, HASLAM P L. Enhancement of the antigen -presenting function of monocyte by cholesterol: possible relevance to inflammatory mechanisms in extrinsic allergic alveolitis and atherosclerosis[J]. Clinical & Experimental Immunology, 1992, 87(2): 279-286.

(李科 编辑)

本文引用格式 : 官禹, 何坤. 血脂异常与非小细胞肺癌预后的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 33-39.