

初发结直肠癌 TNM 分期、生长部位以及性别与患者空腹血脂水平的相关性

丁晓蕊, 刘成霞, 贾兴芳

滨州医学院附属医院消化内科, 山东 滨州 256600

摘要: **目的** 研究初发结直肠癌患者肿瘤 TNM 分期、部位以及性别与空腹血脂水平的相关性。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月住院经病理初次诊断为结直肠癌的患者 64 例,同时筛选健康体检者 41 例作为对照组,观察两组空腹甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化规律,分析其与结直肠癌 TNM 分期、发生部位以及性别的相关性。**结果** 与对照组相比,结直肠癌组患者空腹血清 TG 水平明显高于对照组[(1.94 ± 0.88) mmol/L vs (1.45 ± 0.67) mmol/L, $P = 0.003$], HDL-C 明显低于对照组[(0.76 ± 1.34) mmol/L vs (1.41 ± 0.53) mmol/L, $P = 0.003$],且结直肠癌患者的 TG 水平随 TNM 分期的升高而上升($P < 0.01$);左半结肠 + 直肠癌患者血清 TG 高于右半结肠癌患者, HDL-C 低于右半结肠癌患者($P < 0.05$),男性结直肠癌患者血清中 TG、HDL-C 水平高于女性结直肠癌患者($P < 0.05$)。**结论** 空腹血 TG 升高, HDL-C 降低可能是初发结直肠癌脂质代谢紊乱的表现,初发结直肠癌患者的空腹 TG 水平升高越明显, TNM 分期高、肿瘤浸润程度深的可能性越大。

关键词: 结直肠癌, 初发; TNM 分期; 生长部位; 性别; 血脂水平

中图分类号: R 735.3⁺5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0364-03

Associations of TNM staging, growth location and gender with fasting lipid levels in patients with primary colorectal cancer

DING Xiao-rui, LIU Cheng-xia, JIA Xing-fang

Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256600, China

Corresponding author: JIA Xing-fang, E-mail: jxf8698@163.com

Abstract: Objective To study the correlation between TNM staging, site, gender and fasting blood lipid level in patients with primary colorectal cancer. **Methods** Sixty-four patients with colorectal cancer initially diagnosed by pathology from January 2015 to December 2017 (case group) and 41 healthy people (control group) were selected as study subjects. The changes in fasting triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C) levels were observed, and their associations with TNM staging, location of colorectal cancer and patients' sex were analyzed. **Results** Compared with control group, TG level significantly increased ($P < 0.01$), HDL-C decreased significantly ($P < 0.01$) in case group, And the level of TG in patients with colorectal cancer increased with the increase of TNM stage ($P < 0.01$). In patients with colorectal cancer located in the left-sided colon cancer and rectum, serum TG level was higher than that in the right-sided colon cancer, and HDL-C level was lower than that in the right-sided colon cancer (all $P < 0.05$). In male patients, serum levels of TG and HDL-C were statistically higher than those in female patients with colorectal cancer (all $P < 0.05$). **Conclusion** The increase of TG and the decrease of HDL-C may be the manifestation of lipid metabolic disorder in patients with primary colorectal cancer. The higher the level of fasting TG in primary colorectal cancer patients, the greater the likelihood of high TNM stage (the deeper the tumor infiltration).

Key words: Colorectal cancer, primary; TNM staging; Growth site; Gender; Blood lipid level

Fund program: Joint Project of Shandong Natural Science Foundation (2015ZRB14534)

结直肠癌是目前全世界普遍可见的消化系统恶性肿瘤,目前结直肠癌的发病率以及病死率逐年上

升,与结直肠癌早期症状不典型初期检出率低有关。肿瘤细胞增长、繁殖迅速,需要能量,而血脂为反映代谢状况的主要指标,两者之间或许存在某些关系。近年来,多项研究表明血脂水平与恶性肿瘤存在相关性,本研究探讨血脂与结直肠癌分化程度、生长部位以及性别之间的关系,旨在寻找一个低成本、易检测、可靠性高的筛查方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集滨州医学院附属医院消化内科以及普通外科 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间住院的 64 例初次诊断为结直肠癌患者的临床资料,其中男性 39 例,女性 25 例,年龄(60.76 ± 2.12)岁。另选取 41 例健康体检者为对照组,其中男性 24 例,女性 17 例,年龄(59.24 ± 4.24)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)住院期间资料齐全,明确初次诊断为结直肠癌。(2)经肠镜病理确诊或手术病理确诊。排除标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)合并糖尿病、心血管疾病、甲状腺疾病以及其他影响血脂的相关疾病;(3)发病前 2 个月曾服用任何影响血脂代谢的药物;(4)肝功能异常;(5)已完善化疗或放疗的患者。本研究经本院伦理委员会审查通过。

1.2 方法 所入选患者均禁饮食 12 h 后静脉采血,均为手术前或化疗前进行,血脂测定在西门子 Dimension Rx L Ma 全自动生化分析仪上进行,主要包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;多组比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组与对照组血脂水平情况 结直肠癌组患者血清 TG 水平明显高于对照组($P < 0.01$),HDL-C 水平明显低于对照组($P < 0.05$),而 TC、LDL-C 两组无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 结直肠癌组不同部位、不同性别血脂水平情况

(1)中左半结肠 + 直肠癌患者的血清 TG 水平高于右半结肠癌患者,HDL-C 水平低于右半结肠癌患者($P < 0.05, P < 0.01$),而血清 TC、LDL-C 水平两部位间无统计学差异($P > 0.05$)。(2)男性结直肠癌患者血清中 TG 水平高于女性结直肠癌患者,HDL-C 水平低于女性患者($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 不同 TNM 分期血脂水平情况 结直肠癌患者的 TG 水平随 TNM 分期的升高而上升($P < 0.01$);而 TC、HDL-C、LDL-C 水平在不同 TNM 分期中的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 结直肠癌组与对照组血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
结肠癌组	64	1.94 ± 0.88	3.77 ± 0.96	0.76 ± 1.34	2.53 ± 0.70
对照组	41	1.45 ± 0.67	4.10 ± 0.84	1.41 ± 0.53	2.48 ± 0.82
t 值		3.043	1.802	2.957	0.334
P 值		0.003	0.070	0.003	0.740

表 2 结直肠癌组不同部位、不同性别血脂水平比较

(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
部位					
左半结肠 + 直肠	38	2.20 ± 0.85	3.93 ± 1.08	0.71 ± 1.31	2.47 ± 0.63
右半结肠	26	1.62 ± 0.82	3.58 ± 0.77	0.84 ± 1.00	2.61 ± 0.78
t 值		2.714	1.422	0.427	0.792
P 值		0.008	0.160	0.671	0.431
性别					
男性	39	2.16 ± 0.79	3.89 ± 1.13	0.69 ± 0.10	2.75 ± 0.51
女性	25	1.59 ± 0.91	3.58 ± 0.60	0.89 ± 0.07	2.90 ± 0.46
t 值		2.653	1.260	8.713	1.192
P 值		0.010	0.212	0.000	0.238

注:左半结肠:包括乙状结肠、降结肠、结肠脾曲;右半结肠:回盲部至横结肠近脾曲。

表 3 结直肠癌组不同 TNM 分期期间血脂水平的比较

(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

TNM 分期	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
I 期	10	1.27 ± 0.68	3.43 ± 0.56	0.90 ± 0.76	2.48 ± 0.98
II 期	18	1.63 ± 0.81	3.37 ± 0.44	0.83 ± 0.08	2.73 ± 0.74
III 期	19	2.04 ± 0.77	4.08 ± 1.06	0.75 ± 0.96	2.48 ± 0.58
IV 期	17	2.55 ± 0.80	4.04 ± 1.26	0.64 ± 1.23	2.40 ± 0.61
F 值		7.030	2.745	0.229	0.721
P 值		0.000	0.051	0.876	0.544

3 讨论

结直肠癌是一种好发于乙状结肠和直肠的下消化道恶性肿瘤,其发病率已位于恶性肿瘤的第三位与第四位。结直肠癌的发展是多步骤、多阶段以及多基因参与下缓慢进展的结果。本研究发现初发结直肠癌患者的 TG 较正常人高,而 HDL 水平较正常人低,这可能与结直肠癌患者在早期可出现内源性 TG 转化率增加,外源性 TG 水解减弱,血浆游离脂肪酸的浓度升高且活动明显加快的现象,体内脂肪出现持续分解和氧化有关。脂肪分解增加,脂肪酸增多,酯化的 TG 便增多,进而 TG 和脂肪酸循环增强,最终引起结直肠癌患者血清 TG 含量增加。HDL-C 为高密度脂蛋白(HDL)与胆固醇结合而形成的复合体,HDL 可以将血液过多的胆固醇逆向转运至肝脏进行代谢,

最终排除体外,同时具有改善内皮功能、促进前列腺素生成、抑制内皮细胞凋亡、减少血小板聚集等许多功能。研究表明,HDL-C 可抑制肿瘤的发生,但具体机制不明。Ulmer 等^[1]大型队列研究显示,血清 TG 水平越高,罹患肺癌、甲状腺和结直肠癌的风险越高;van Duijnhoven 等^[2]的研究也指出,对于胃肠道恶性肿瘤而言,高水平的 TG 和罹患结直肠癌的风险呈正相关。

早期研究表明我国结直肠癌的好发部位为直肠,其次为左半结肠,但直肠癌的发病率在大肠癌中所占的比例呈明显下降的趋势,而左半结肠所占比例有所上升,与此同时,右半结肠癌的发生率由原来的 10.9% 升至 15.2%。提示结直肠癌发病部位有从左到右推移的趋势。本研究显示结直肠癌的发生部位以乙状结肠和直肠为主,且左半结肠 + 直肠癌患者的血清 TG 水平高于右半结肠癌患者,且男性患者血清中 TG 水平高于女性患者,血清中 HDL-C 水平低于女性患者。左半结肠 + 直肠患者的 TG 水平较右半结肠患者水平高可能与左右结肠的胚胎来源、血管供应以及分子表达水平不同有关^[3]。大量研究表明结直肠癌的发生部位与患者的预后具有相关性,本研究表明男性患者较女性患者 TG 水平明显升高,可进一步研究男性患者与女性患者的预后是否与血清 TG 水平相关。女性体内的激素对脂质代谢具有调节作用,雌激素受体(ER) α 是雌激素发挥作用的核心,它们可在脂肪组织表达,脂肪细胞中的 ER 可增加瘦素的表达,瘦素通过作用于下丘脑特异性受体,从而增加对脂肪的水解,故男性患者 TG 水平较女性患者高^[4-6]。

近年来一些研究表明血脂水平不仅与结直肠癌的发生有关,与结直肠癌的进展也有一定的相关性。本研究结果显示结直肠癌患者的 TG 水平随 TNM 分期的升高而上升,肿瘤细胞在不断的增殖分裂过程需要从机体获得过多的能量来源,TG 所含的脂肪酸是磷脂和糖脂的组成成分,而二者是构成生物膜的重要组分,其次 TG 所含多种不饱和脂肪酸中的花生四烯酸是许多激素或生物活性物质的原料,机体脂质代谢异常活跃,大量脂肪动员,造成体内血脂及脂蛋白改变,导致血清 TG 增高。多项研究表明结直肠癌患者血脂 TG 水平偏高,提示高水平 TG 可诱导结直肠癌的发生^[7-8],其致病机制仍需进一步研究,可能与体内其他代谢因素相互作用有关。Zhang、司中华^[9-10]等的研究结果提示血清 TC、HDL-C 以及 LDL-C 与肿

瘤浸润程度或病理分期呈负相关性。胆固醇是合成细胞膜的重要组成部分^[11],当肿瘤细胞过度增殖时,其所需的胆固醇大量增加,可表现出肿瘤的浸润程度越深或 TNM 分期越高、分裂增殖的能力越旺盛、则从血液中摄取胆固醇的能力越强,从而血清中 TC 水平降低越明显。本研究未得出相关结论,可能与本研究样本量小有关。

综上所述,在结直肠癌患者中,无糖尿病、心血管疾病、甲状腺疾病以及其他影响血脂的相关疾病且未服用调节血脂药物的低脂血症特别是合并 TG 水平增高,可能是结直肠癌早期脂质代谢紊乱的结果,且血清中 TG 水平越高,其肿瘤浸润程度较深的可能性越大,越应引起临床工作者的注意。

参考文献

- [1] Ulmer H, Borena W, Rapp K, et al. Serum triglyceride concentrations and cancer risk in a large cohort study in Austria[J]. Br J Cancer, 2009, 101(7):1202-1206.
- [2] van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M, et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. Gut, 2011, 60(8):1094-1102.
- [3] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer [J]. Nat Med, 2015, 21(11):1350-1356.
- [4] Jeong S, Yoon M. 17 β -Estradiol inhibition of PPAR γ -induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(2):230-238.
- [5] Barros RP, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors and the metabolic network [J]. Cell Metab, 2011, 14(3):289-299.
- [6] Wend K, Wend P, Drew BG, et al. ER α regulates lipid metabolism in bone through ATGL and perilipin [J]. J Cell Biochem, 2013, 114(6):1306-1314.
- [7] Mutoh M, Akasu T, Takahashi M, et al. Possible involvement of hyperlipidemia in increasing risk of colorectal tumor development in human familial adenomatous polyposis [J]. Jpn J Clin Oncol, 2006, 36(3):166-171.
- [8] 朱元民, 李惠平, 李菁刘, 等. 代谢综合征因素与大肠肿瘤的关系 [J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(3):190-193.
- [9] 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.
- [10] 司中华, 金黑鹰. 结直肠癌患者脂代谢异常的分布特征及临床价值 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(34):3542-3545.
- [11] Edidin M. The state of lipid rafts; from model membranes to cells [J]. Annu Rev Biophys Biomol Struct, 2003, 32(1):257-283.