

本文引用格式:林浩,李笑语,黄旭,等.血清脂蛋白a在高级别浆液性卵巢癌中的临床应用价值[J].安徽医学, 2023,44(11):1285-1288.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.001

· 妇科恶性肿瘤 ·

血清脂蛋白 a 在高级别浆液性卵巢癌中的临床应用价值

林浩 李笑语 黄旭 夏百荣

[摘要] 目的 探究血清脂蛋白a[Lp(a)]在高级别浆液性卵巢癌中的临床应用价值。方法 选取2020年1月至2022年6月安徽省肿瘤医院初治的75例高级别浆液性卵巢癌患者为实验组,70例卵巢良性病变患者为对照组,分析两组患者血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及Lp(a)的水平差异;进一步分析Lp(a)水平与卵巢癌临床分期的关联;基于生物信息学分析LPA基因与卵巢癌分期和预后的关联。结果 两组患者总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。实验组患者Lp(a)水平为(379.95±296.10)mg/L,对照组为(163.59±153.87)mg/L,差异有统计学意义($P<0.001$);III~IV期卵巢癌患者Lp(a)水平为(399.12±305.69)mg/L,I~II期患者为(214.07±185.68)mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$);生物信息学分析结果显示,LPA基因表达与卵巢癌分期、化疗疗效和预后密切相关。结论 Lp(a)水平在卵巢癌患者血清中显著升高,且LPA基因表达与肿瘤分期、化疗疗效和预后相关,具有潜在的临床应用价值。

[关键词] 脂蛋白a;高级别浆液性卵巢癌;LPA基因;分期;预后

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.001

Clinical utility of serum lipoprotein A in high-grade serous ovarian cancer

LIN Hao¹, LI Xiaoyu², HUANG Xu², XIA Bairong^{1,2}

1. Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230031, China

Corresponding author: XIA Bairong, xiabairong9999@126.com

[Abstract] **Objective** To explore the application value of serum lipoprotein a [Lp(a)] in high-grade serous ovarian cancer. **Methods** A total of 75 high-grade serous ovarian cancer patients (experimental group) and 70 patients with benign ovarian diseases (control group) were selected in Anhui Cancer Hospital from January 2020 to June 2022. Firstly, we analyzed the levels of total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein and Lp(a) in these patients. Then the association between the Lp(a) level and clinical stage was analyzed in ovarian cancer. Finally, bioinformatics was performed to investigate the correlation between LPA expression and the stage, prognosis. **Results** No statistical difference was observed for the levels of total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein and low density lipoprotein between the experimental and control groups. The Lp(a) level in the experimental group (379.95±296.10) mg/L was significantly higher than that in the control group (163.59±153.87 mg/L) ($P<0.001$). Moreover, Lp(a) levels were significantly higher in stage III~IV (399.12 ± 305.69mg/L) ovarian cancer patients than in stage I~II (214.07 ± 185.68) mg/L patients ($P<0.05$). Finally, the results of bioinformatics analysis showed that LPA expression was closely related with clinical stage, chemotherapy efficacy and prognosis of ovarian cancer. **Conclusions** Serum Lp(a) level significantly rises in patients with ovarian cancer. More importantly, LPA expression is correlated with clinical stage, therapeutic efficacy and prognosis of ovarian cancer, suggesting its potential clinical application value for ovarian cancer.

[Key words] Lipoprotein a; High-grade serous ovarian carcinoma; LPA gene; Stage; Prognosis

卵巢癌是发生率和病死率较高的妇科恶性肿瘤,对女性的身心健康产生极大的影响。由于早期缺乏典型的临床特征,70%以上的患者在诊断时已处于晚

期^[1]。卵巢癌发生发展的影响因素较多,如遗传、激素、肥胖和高盐高脂饮食等。近年随着脂质代谢与肿瘤的研究不断深入,卵巢癌血脂指标受到越来越多的关注。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81872430)

作者单位:233030 安徽蚌埠 蚌埠医学院研究生院(林浩,夏百荣)

230031 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)妇产科(李笑语,黄旭)

通信作者:夏百荣, xiabairong9999@126.com

血清脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 是一种特殊独立、结构复杂的血浆脂蛋白。目前对其研究主要集中在心血管疾病方面^[2]。研究发现, Lp(a) 与肿瘤的进展有关, 可能的机制是其导致局部血栓和纤维蛋白网生成, 同时激活血小板释放血小板源性生长因子^[3]。Lp(a) 在肺癌及结肠癌中高表达, 且与肿瘤临床分期具有一定相关性^[4]。然而, Lp(a) 在卵巢癌中研究报道较少见。本研究通过回顾性分析卵巢良性肿瘤与高浆性卵巢癌患者血清 Lp(a) 的水平, 探讨其在卵巢癌中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)初治的 75 例卵巢高级别浆液性癌患者为实验组, 70 例卵巢良性病变患者为对照组。实验组: 平均年龄(53.50±6.43)岁, 平均身体质量指数(body mass index, BMI)(23.09±2.24)kg/m²; 对照组: 平均年龄(48.42±5.22)岁, 平均 BMI(22.80±2.36)kg/m²。两组患者年龄、绝经状态及 BMI 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[例(%)]

指标	实验组 (n=75)	对照组 (n=70)	χ^2 值	P值
年龄			0.460	0.497
≤50岁	32(55.17)	26(44.83)		
>50岁	43(49.43)	44(50.57)		
绝经状态			2.907	0.088
绝经	55(56.70)	42(43.30)		
未绝经	20(41.67)	28(58.33)		
BMI			0.725	0.394
≥24 kg/m ²	28(47.46)	31(52.54)		
<24 kg/m ²	47(54.65)	39(45.35)		

注: BMI 为身体质量指数。

1.2 纳入与排除标准 实验组纳入标准: ①根据《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南》(2021 年版)^[6]诊断为卵巢高级别浆液性癌者; ②于我院行卵巢癌初次治疗者; ③临床检验结果及基本信息记录完整者; ④年龄 18~

75 岁者; ⑤肿瘤单发者。对照组纳入标准: ①术后病理诊断为卵巢良性肿瘤者; ②良性病变单发, 无子宫肌瘤、腺肌症及子宫内膜异位症等者; ③年龄 18~75 岁者。排除标准: ①合并其他部位肿瘤者; ②临床已确诊患者存在心血管疾病(冠心病、高血压、脑卒中等)者; ③代谢和风湿免疫类疾病导致血管出现病变者(糖尿病眼病、系统性红斑狼疮、脉管炎等); ④凝血功能障碍者; ⑤肝功能异常者(转氨酶和/或 γ -谷氨酰转氨酶升高 2.5 倍正常上限或出现临床黄疸); ⑥肾功能异常者(肌酐或尿素氮升高 1.5 倍); ⑦妊娠期妇女。本研究得到中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)伦理委员会审批(2023 第 50 号)。

1.3 资料收集 一般资料: ①患者年龄、身高、体质量等; ②既往病史: 心血管、糖尿病、脑卒中, 系统免疫性和血管性病史等; ③个人月经史和生育史。收集所有入组者初次治疗住院期间的总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)及 Lp(a)检测结果。

1.4 观察指标 比较两组 TC、TG、HDL、LDL 及 Lp(a)水平差异; 分析两组患者绝经状态及超重状态(本研究将 18.5 kg/m²<BMI<24 kg/m² 视为未超重, BMI≥24 kg/m² 视为超重^[5])与 Lp(a)水平关联; 将实验组根据卵巢癌 FIGO 分期分为 I~II 期(n=25)和 III~IV 期(n=50)两组, 比较卵巢癌不同分期的两组 Lp(a)水平。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析, 正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间均数比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血脂水平比较 两组患者 TC、TG、HDL 和 LDL 水平差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组患者 Lp(a)水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 各种病理特征下两组患者 Lp(a)水平比较 本研究中, 实验组: 绝经 55 例, 未绝经 20 例; 未超重 47 例, 超重 28 例; 对照组: 绝经 42 例, 未绝经 28 例; 未超重

表 2 两组患者血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	Lp(a)(mg/L)
对照组	70	4.81±0.86	1.54±0.86	1.31±0.77	2.86±0.90	163.59±153.87
实验组	75	4.71±1.21	1.42±0.54	1.28±0.57	3.04±0.68	379.95±296.10
t 值		0.526	1.033	0.711	1.125	5.448
P 值		0.597	0.304	0.478	0.263	<0.001

注: TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白, Lp(a) 为脂蛋白 a。

39例,超重31例。结果显示,在绝经、非绝经、未超重和超重状态下,两组Lp(a)水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 各种病理特征下两组患者Lp(a)水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

病理特征	实验组(n=75)	对照组(n=70)	t值	P值
绝经	383.95±248.02	168.50±151.64	3.743	<0.001
未绝经	378.43±309.65	160.31±153.43	4.276	<0.001
未超重	421.24±308.33	147.74±137.05	5.033	<0.001
超重	295.63±241.53	182.41±167.62	2.032	0.047

注:Lp(a)为脂蛋白a,BMI为身体质量指数。

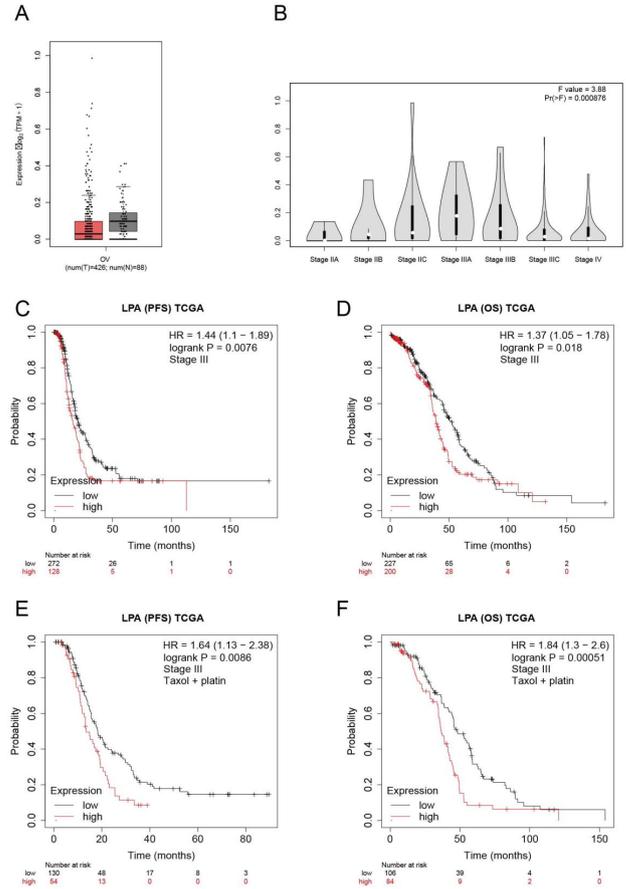
2.3 实验组不同临床分期的Lp(a)水平分析研究 50例III-IV期患者Lp(a)水平为(399.12±305.69)mg/L,25例I-II期患者为(214.07±185.68)mg/L,两组差异有统计学意义($t=2.363, P=0.021$)。

2.4 Lp(a)合成基因LPA表达与卵巢癌分期和预后的关联分析研究 在GEPIA和Kaplan-Meier Plotter数据库,通过生物信息学分析探索Lp(a)合成基因LPA表达与卵巢癌分期和预后的关联。GEPIA数据库分析结果显示,尽管LPA基因表达在正常($n=88$)和卵巢癌组织($n=426$)表达无显著差异(图1A, $P > 0.05$),但其表达与分期相关,尤其是在III期卵巢癌患者中,其表达显著升高(图1B, $P < 0.05$)。Kaplan-Meier Plotter生信学分析结果显示,高表达LPA的卵巢癌III期患者无进展生存期(progression-free survival, PFS, $P=0.0076$)和总生存期(overall survival, OS, $P=0.018$)低于低表达LPA患者(图1C和1D)。进一步分析发现,LPA表达与III期患者化疗(铂类+紫杉醇)疗效密切相关。在经铂类+紫杉醇化疗的卵巢癌III期患者中,LPA基因高表达患者PFS($P=0.0086$)和OS($P=0.00051$)低于低表达LPA患者(图1E和1F)。

3 结论

脂质代谢异常是肿瘤,包括卵巢癌在内发生和进展的重要原因^[7-8]。研究发现,与正常人相比,卵巢癌患者血清和腹水脂代谢相关指标水平明显升高^[9-10]。Lp(a)是脂质代谢中重要的指标之一,其异常升高与肿瘤发生发展密切相关^[11-12]。Yang等^[4]研究发现肺癌患者血清Lp(a)水平随临床分期增加呈递增趋势,提示Lp(a)水平在肺癌进展中起一定的促进作用。Ioannidou等^[13]报道Lp(a)与前列腺癌发生存在一定的关联。然而,目前尚缺乏血清Lp(a)水平在卵巢癌临床应用价值的研究报道。

本研究结果发现,实验组和对照组Lp(a)水平差异有统计学意义。本研究将实验组和对照组入选对象分为绝经、非绝经、未超重和超重患者,结果显示在各种



注:A为LPA基因在正常和卵巢癌患者表达差异分析,B为不同卵巢癌分期患者LPA基因表达水平差异分析,C、D为在III期卵巢癌患者中,LPA基因高表达与低表达组患者无进展生存期和总生存期差异分析,E、F为在使用铂类+紫杉醇治疗的III期卵巢癌患者中,LPA基因高表达与低表达组患者无进展生存期和总生存期差异分析;OV为卵巢癌,Taxol为紫杉醇,platin为铂类,PFS为无进展生存期,OS为总生存期。

图1 Lp(a)合成基因LPA表达与卵巢癌分期和预后的关联分析

状态下,两组Lp(a)水平差异均有统计学意义,提示Lp(a)可能在卵巢癌的发生及发展中起到一定作用。研究进一步分析Lp(a)水平与卵巢癌临床分期的关联,结果显示III-IV期患者血清Lp(a)水平高于I-II期患者,与Yang^[4]等研究结果一致。为了进一步阐明血清Lp(a)水平与卵巢癌关联,本研究采用生物信息学分析Lp(a)合成关键基因LPA与卵巢癌分期和预后的关联。LPA基因作为Lp(a)合成关键基因,与血液Lp(a)水平密切相关^[14]。研究表明,白细胞介素-6受体拮抗剂托珠单抗能降低类风湿关节炎患者体内Lp(a)水平,其作用机制是通过抑制白细胞介素-6诱导的LPA mRNA和蛋白质表达降低Lp(a)^[15]。研究表明LPA基因mRNA水平升高可能是冠状动脉疾病发生发展的重要原因^[16]。与预期结果一致,生物信息学分析结果表明LPA高表达与卵巢癌较晚分期、差的化疗疗效和较短

生存期密切相关。

目前,高 Lp(a)水平导致肿瘤发生发展的机制尚不完全明确^[17]。研究提示 Lp(a)可能通过调控机体纤溶及凝血系统功能,促进肿瘤发生^[3,18]。Lp(a)成分 apoA 与 PLG 有 80% 的同源性,导致 Lp(a)能与 PLG 竞争纤维蛋白单体结合位点,抑制纤溶酶原的活化,从而血管局部易形成血栓和纤维蛋白网,最终促进肿瘤细胞黏附在血管相应部位,血小板对其物理性包裹使得这些细胞不仅能逃避免疫细胞的识别还能减少所受的血流剪切力杀伤作用^[19]。然而,目前尚缺乏卵巢癌患者血清 Lp(a)升高机制的研究^[20],有待进一步阐明。

综上所述,卵巢癌患者血清 Lp(a)水平升高,且其合成相关基因 LPA 高表达与较晚分期和不良预后密切相关,有望成为评估卵巢癌化疗疗效和预后的标志物。本研究存在一定的局限。首先,研究纳入的病例数较少,需要增大样本量进一步验证研究结果。另外,导致卵巢癌患者血清 Lp(a)升高的机制有待进一步阐明,从而为卵巢癌诊疗提供重要的理论依据。

参考文献

- [1] 杨晓雨,陈东宇,王红心,等.中国女性卵巢癌流行现状和趋势及预测分析[J].重庆医科大学学报,2022,47(9):1030-1035.
- [2] MADSEN C N,KAMSTRUP P R,LANGSTED A,et al.Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dL(105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention:a population-based study[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2020,40(1):255-266.
- [3] 陈红涛,张红雨,谭劼,等.血脂及脂蛋白(a)检测在肺癌患者中的价值[J].中国误诊学杂志,2009,9(30):7332-7333.
- [4] YANG H H,CHEN X F,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.
- [5] XIAN G H,YANG R,TU J,et al.Health impacts of high BMI in China:terrible present and future[J].Int J Environ Res Public Health,2022,19(23):16173.
- [6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(6):490-500.
- [7] LUO X,CHEN C,TAN Z,et al.Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis[J].Mol Cancer,2017,16(1):76.
- [8] ZHENG M,MULLIKIN H,HESTER A,et al.Development and validation of a novel 11-gene prognostic model for serous ovarian carcinomas based on lipid metabolism expression profile[J].Int J Mol Sci,2020,21(23):9169.
- [9] XUAN Y,WANG H,YUNG M M,et al.SCD1/FADS2 fatty acid desaturases equipose lipid metabolic activity and redox-driven ferroptosis in ascites-derived ovarian cancer cells[J].Theranostics,2022,12(7):3534-3552.
- [10] JOERGER M,RIESEN W F,THURLIMANN B.Bevacizumab-associated hyperlipoproteinemia type IIb in a patient with advanced invasive-ductal breast cancer[J].J Oncol Pharm Pract,2011,17(3):292-294.
- [11] KAISER Y,DAGHEM M,TZOLOS E,et al.Association of Lipoprotein(a) with atherosclerotic plaque progression[J].J Am Coll Cardiol,2022,79(3):223-233.
- [12] SCHMIDT K,NOUREEN A,KRONENBERG F,et al.Structure,function,and genetics of Lipoprotein(a)[J].J Lipid Res,2016,57(8):1339-1359.
- [13] IOANNIDOU A,WATTS E L,PEREZ-CORNAGO A,et al.The relationship between lipoprotein A and other lipids with prostate cancer risk:a multivariable Mendelian randomisation study[J].PLoS Med,2022,19(1):e1003859.
- [14] EMDIN C A,KHERA A V,NATARAJAN P,et al.Phenotypic characterization of genetically lowered human Lipoprotein(a) levels[J].J Am Coll Cardiol,2016,68(25):2761-2772.
- [15] MCINNES I B,THOMPSON L,GILES J T,et al.Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study[J].Ann Rheum Dis,2015,74(4):694-702.
- [16] SONG Z K,CAO H Y,WU H D,et al.LPA gene polymorphisms and gene expression associated with coronary artery disease[J].Biomed Res Int,2017,2017:4138376.
- [17] WANG H,ZHENG H,MENG P,et al.Relationship between Lipoprotein(a) and colorectal cancer among inpatients:a retrospective study[J].Front Oncol,2023,13:1181508.
- [18] KOKOGLU E,KARAARSLAN I,KARAARSLAN H M,et al.Elevated serum Lp(a) levels in the early and advanced stages of breast cancer[J].Cancer Biochem Biophys,1994,14(2):133-136.
- [19] 孟凡莹,崔久嵬.血小板:肿瘤诊断与治疗的新兴靶点[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2023,30(1):10-19.
- [20] JI Z,SHEN Y,FENG X,et al.Deregulation of lipid metabolism: the critical factors in ovarian cancer[J].Front Oncol,2020,10:593017.

(2023-06-19 收稿)
(本文编校:周雪春,张迪)