

血脂异常与胃癌发生关系的研究进展

张爱斌,程晓龙综述,刘 敏,陈兆峰审校

【摘要】 随着饮食习惯的改变,血脂紊乱发生率亦显著上升。血脂异常不仅作为一系列代谢性疾病的特征性表现,同时其亦是包括胃癌在内的多种疾病的重要危险因素。多数癌症患者中常存在血脂异常的情况,而脂质代谢水平的紊乱可能伴随着更高的肿瘤发病风险,因此合理使用降脂药物对于血脂异常本身甚至癌症的预防均有一定的作用。文章回顾和分析了当前有关血脂异常和胃癌发生的相关研究,主要就血脂异常和其可能的致癌机制、与胃癌发病的相关性以及调脂药物在胃癌患者中的应用进展进行综述。

【关键词】 血脂异常;胃癌;调脂药物

【中图分类号】 R573 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)05-0509-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.012

Research progress on the relationship between dyslipidemia and gastric cancer

ZHANG Ai-bin¹, CHENG Xiao-long¹ reviewing, LIU Min², CHEN Zhao-feng² checking

(1. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 The incidence of dyslipidemia has been increasing significantly as the change of dietary habits. Dyslipidemia serves as a hallmark manifestation of a range of metabolic diseases and an important risk factor for a variety of diseases such as stomach cancer. Dyslipidemia occurs in many of cancers, whereas the disturbance of lipid metabolism level may be associated with a higher risk of tumorigenesis. Consequently, the appropriate use of lipid-lowering agents may potentially play a role in the prevention of dyslipidemia and possibly even cancer. In this review, we analyzed the current studies on dyslipidemia and gastric carcinogenesis, with the aim of elucidating dyslipidemia and possible carcinogenic mechanisms, the correlation with gastric carcinogenesis, and the application of lipid-regulating agents in the patients with gastric cancer.

【Key words】 dyslipidemia; gastric cancer; lipid-regulating agents

0 引 言

脂质可分为两类,一种包括胆固醇在内的类脂,另一种则包括三酰甘油(triglyceride, TG)的油酯^[1-2];作为细胞生命活动不可或缺的活性分子,脂质不仅可为机体提供和储存能量,同时还能参与细胞膜构成,因此脂质的代谢异常可能会通过对细胞

膜合成的调控影响细胞增殖,此外其还直接或间接参与细胞的信号转导、炎症及病理反应以及血管生成等重要调节过程。近年的研究指出血脂异常会导致相关基因表达错误,由其编码的相关蛋白质由此出现异常,此外调控细胞代谢的重要细胞因子和信号通路亦会出现不同程度失调,最终促进肿瘤的形成^[1-2]。特异性针对脂质代谢的治疗方式或许会成为一种新的癌症防治策略。本文就血脂异常流行病学及其与胃癌的相关性,和其介导炎症及代谢紊乱等通路促进癌症发生的分子机制,以及降脂药物对胃癌的预防作用作一综述。

基金项目:国家自然科学基金(81960430)

作者单位:730000 兰州,兰州大学第一临床医学院(张爱斌、程晓龙);

730000 兰州,兰州大学第一医院消化科(刘 敏、陈兆峰)

通信作者:陈兆峰, E-mail:zhfchen@lzu.edu.cn

1 血脂异常流行病学分析

Lin 等^[3]在对过去十年里亚太地区血脂异常的研究中指出,于我国城市人群而言,近年血脂紊乱发生率呈现逐步上升趋势,低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高、高 TG、高胆固醇 (total cholesterol, TC) 及高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 降低的发病率分别为 17.9%、15.1%、12.2% 和 12.0%。另外一些研究指出我国农村地区,血脂异常发生率为 32.21%,其中女性发生率为 26.16%,而男性则为 42.85%,此外,不同类型血脂紊乱发生率依次为:高 TG 为 16.00%,高胆固醇为 5.11%,高 LDL-C 为 4.76%,低 HDL-C 则为 19.27%,且关于年龄标化治疗率为 7.23%,知晓率为 15.07%,控制率为 3.25%,女性较男性对于血脂异常予以更多重视^[4-6]。同时有研究在对血脂异常的病因分析中指出,生活在我国北方的男性、肥胖及有高血压等基础疾病的人群血脂异常的发生显著高于其他人^[6-7]。由此可见血脂异常发生率不论在我国农村还是城市都显著上升,但对其知晓率普遍偏低,控制情况仍不理想,因此有必要建立完整的血脂管理模式,相比于关注血脂异常本身,更应该注意其病因及其诱导的相关疾病的发生。

2 血脂异常与胃癌的发生发展

血脂异常并非某单一因素促成,而是受多种基因、酶、外源性脂质摄入及激素等多因素的调控,因此当这些调控因素改变将有可能导致血脂水平异常。

2.1 血脂异常介导炎症促进癌症的发生 众多研究表明高脂血症可促进中性粒细胞组蛋白的精氨酸转化为瓜氨酸,经此转化的中性粒细胞更容易粘附在血管壁介导血管炎症反应,进而诱发一系列病理性炎症;此外过量摄入脂质可促进 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症介质产生增多, TNF- α 作为癌症发生不可忽视的成分,方可进一步激活 NF- κ B 通路促进肿瘤的形成;同时,过量的脂肪摄入还可使得血管内皮生长因子水平上调,促进 M2 巨噬细胞的聚集从而促使血管生成,遂其在癌细胞的增殖和转移进程中不容忽视^[8-13]。此外,在对肿瘤微环境的研究中发现,肿瘤微环境呈高脂血症的状态,且在这种

微环境下,CD8+肿瘤浸润淋巴细胞上氧化脂质清道夫受体 CD36 的表达增加,进而导致 T 细胞代谢失调最终造成其功能障碍,这也是肿瘤形成过程中相当重要的环节^[11-13]。

2.2 高脂血症介导代谢紊乱诱发癌症 高脂血症与能量过剩有关,能量过剩往往造成肥胖,肥胖个体的脂肪组织一方面可产生更多促进肿瘤发生的炎症介质;另一方面促使 CYP19 基因上调,而雄激素转化为雌激素的限速酶正是其编码产物,因此高脂血症个体常合并雄激素及雌激素代谢紊乱,进而诱发肿瘤的形成;此外,肥胖亦会促使具有丝裂原作用的胰岛素以及胰岛素样生长因子产生增多,进一步诱导肿瘤生长和转移^[9]。虽然脂质异常诱导癌症的发生的机制部分被揭示,但脂质和脂质氧化介导肿瘤发生的分子机制仍然需要后续研究来证实。

2.3 血脂异常与胃癌的相关性分析 胃癌是我国第二常见癌症,也是造成癌症相关死亡的第二大原因,由于其治疗费用偏高及治疗方案的局限性,且初诊时大多数患者已处于进展期,因此对于胃癌而言最重要的管理措施是实现早期预防,近年以来随着分子病理及交叉学科的不断拓展,脂质代谢就胃癌的发生逐渐被关注^[14]。Wu 等^[15]在跨血统孟德尔随机研究中,经孟德尔随机化分析评估了 TG、TC 及 LDL 对上消化道肿瘤风险的影响,在进行亚组分析后观察到,高水平的遗传预测 TG 的确可增加日本男性和中国男性 (wGRS: OR = 1.61, P = 0.021; IVW: OR = 1.57, P = 0.009; P-het = 0.653) 的胃癌发生风险。Zou 等^[16]在一项多中心回顾性研究中发现血脂水平与具有神经内分泌免疫表型特征的胃癌进展相关,且 LDL-C 水平越高胃癌患者的预后也越差。Cui 等^[17]在对胃癌恶病质模型小鼠的研究中发现高脂血症和低血糖在癌症恶病质中起着核心作用。此外, Pih 等^[18]在评价血脂水平与胃癌风险、病理及预后关系的病例对照研究中发现对照组 HDL-C 显著高于胃癌组,且 LDL-C 则明显比胃癌组低,载脂蛋白 A-I 水平显著高于胃癌组,因此该研究证实低水平 HDL-C 及高水平 LDL-C 与胃癌风险相关。Shen 等^[19]研究指出胃癌患者血清低水平 HDL-C 与其总体生存率无显著关联,但其在胃癌发生及进展中有不可忽视的推动作用。研究表明,在早期男性胃癌患者中,高脂血症可促进其淋巴结转移,

因此对于胃癌早期患者,在手术等治疗前应关注其血脂水平,尤其对于合并高脂血症的男性,更应考虑最优化的局部治疗^[20-22];关于高脂血症可促进早期胃癌患者淋巴结转移的机制在于氧化低密度脂蛋白(oxLDL)通过激活凝集素样受体 1(LOX-1)介导的 NF- κ B 信号通路,进而促进胃癌细胞中血管内皮生长因子的表达及分泌,因此可将清除 oxLDL 视作预防胃癌早期转移的潜在靶点,此外由胆固醇合成的 25-羟基胆固醇(25-HC)亦可激活 NF- κ B 信号通路上调基质金属蛋白酶(MMPs)促使胃癌转移。但也有研究表明 TC 在绝经前的女性人群中就胃癌发生无作用,但其与绝经后胃癌的发生呈负相关,且在任何年龄段, TG 就胃癌发生均无独立相关性^[23]。由此可见高脂血症在胃恶性肿瘤发生、早期转移及预后过程中不容忽视,但关于这一论点依旧存在争议,且不同脂质类型就胃癌发生及进展具体病理机制尚待研究,这为未来血脂与胃癌的研究思路提供了借鉴和思考。

3 降脂药物与癌症的研究进展

他汀类药物是血脂异常常用调脂药物,是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制剂,而 HMG-CoA 是胆固醇经甲羟戊酸途径合成的限速酶,甲羟戊酸水平降低会下调 G 蛋白偶联受体调节下游的必需介质,同时抑制了促进肿瘤形成的 Ras 信号通路,此外在体外和动物模型中应用他汀类药物的试验均说明该类药物可抑制血管生成、抗炎、诱导肿瘤凋亡及扼制胃癌等实体肿瘤的生长。此外 Chen 等^[24]研究中指出治疗血脂异常的另一种常用药物非诺贝特,能够通过 PPAR 途径使得线粒体功能障碍进而改变胃癌细胞代谢促使其凋亡。

3.1 调脂药物预防胃癌发生的研究进展 他汀类药物已普遍应用于稳定斑块、调节血脂代谢紊乱、减少动脉粥样硬化性等心血管疾病的治疗中,但近年人们逐渐认识到这类药物在癌症中的独特作用,不仅可使得全因死亡率及癌症死亡率显著降低,而且如果确诊癌症后继续使用他汀类药物则其 5 年生存率明显高于未服用人群。Ma 等^[25]通过 Meta 分析指出如若服用他汀类药物那么胃癌发生风险则可下降 44%,且其与胃癌发生存在关联,呈负相关(RR=0.56, 95%CI:0.35~0.90),以往研究同样指

出如若早期使用他汀类可有效预防胃癌^[26-27]。Hong 等^[28]研究中指出,在探究他汀类药物对 8 个胃癌细胞系的影响中,通过比较他汀类药物敏感型胃癌细胞及耐药型胃癌细胞的相关基因表达差异,发现辛伐他汀敏感型胃癌细胞中硫胺素焦磷酸激酶 1(Thiaminpyrophosphokinase1,TPK1)基因表达显著增加,如果敲除 TPK1 则辛伐他汀的抗肿瘤作用也会降低,同时 TPK1 过度表达辛伐他汀的抗肿瘤作用也将增强,因此在对胃癌等恶性肿瘤患者进行他汀类药物治疗管理中,可将 TPK1 视作治疗效果的监测指标。此外, Yu 等^[29]研究表明他汀类药物可有效扼制癌细胞在上皮细胞-间质转化的过程,进而阻断其生长和转移。尽管有相当可观的临床前数据证实了他汀类于胃癌的预防作用,但是目前相关临床证据并不充分,这些证据并不能支持他汀类药物可作为胃癌防治及胃癌的辅助治疗,因此在日后的研究中应掌握充分可靠的临床数据进一步论证。

3.2 他汀类药物与幽门螺杆菌的相关性分析 作为胃癌发生的重要促进及启动因子,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)在其发生发展过程中起着相当重要的作用,遂本研究也分析了他汀类通过预防 Hp 感染从而抑制胃恶性肿瘤发生的作用。Lin 和 Kwon 等^[30-31]研究中指出某些 Hp 空泡细胞毒素 A(VacA)等毒力因子在其致病过程中要依靠宿主胆固醇,因此使用他汀类调节 TC 可能降低 Hp 致病作用,此外,即便在无 Hp 人群中,如若合理服用他汀类同样可降低胃癌的发生风险。在一项对他汀类与根除 Hp 的前瞻性、多中心、非干预性研究中,研究者发现如若服用他汀类药物则其 Hp 根除率显著高于未服用组(88% vs 85%;单变量分析 $P < 0.001$, OR=1.27; 95%CI 1.1~1.5;多变量分析 $P < 0.05$),在实验组中,他汀类药物的使用与更高的有效性相关(OR=1.3; 95%CI 1.1~1.5)^[32]。在 Cheung 等^[33]全港性倾向评分匹配研究中,通过竞争性风险回归计算使用他汀类药物的胃癌亚分布风险比(SHR),结果发现在 7.6 年的中位随访期间,63 605 名患者中发展为胃恶性肿瘤的共有 169 名(0.27%),在 22 870 名匹配的受试者中,服用他汀类药物可有效降低胃癌发生风险(SHR1/40.34; 95%CI 0.19~0.61),且具有连续的剂量及时间效应(Ptrend<0.05)。值得一提 Park 等^[34]的队列研究,

研究者证实如若 Hp 持续感染,那么患者血脂异常发生率亦显著升高,且如果根除 Hp,则其发病率同样可有效降低。由此可见他汀类等调脂药物对于胃癌的预防作用得到了一定的证实与认可,但其具体作用机制依旧不明确,他汀类药物与 Hp 感染的因果关系及病理作用依旧未知,尚待进一步研究。

4 结 语

血脂异常在胃癌的进展过程中不容忽视,并且不同脂质的血清水平和胃癌患者的预后也密切相关,但就其在胃癌发生中所参与的具体机制及与癌症分化类型的关系亟待进一步探讨;调脂药物在胃癌预防及 Hp 根除方面具有其独特的优势,但将其用于预防胃癌及胃癌的辅助治疗的临床资料尚且不足,不过这却为未来胃癌防治提供了新思路;此外,就胃癌本身而言,因其早期诊断率低,但其发病率及死亡率来讲却居高不下,遂早期预防尤为重要。血脂作为临床上方便易行的检验指标,定期进行动态的血脂监测是将是实现胃癌防治不可或缺的手段。因此在未来的胃癌临床管理中应关注血脂对其病理分型、发生进展及预后的影响,力求将针对特定血脂类型的靶向治疗作为新的一种胃癌辅助治疗模式。

【参考文献】

- [1] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会专家组. 恶性肿瘤患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1043-1053.
- [2] Long J, Zhang CJ, Zhu N, *et al.* Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(5): 778.
- [3] Lin CF, Chang YH, Chien SC, *et al.* Epidemiology of dyslipidemia in the Asia Pacific region[J]. *Int J Gerontol*, 2018, 12(1): 2-6.
- [4] Liu X, Yu S, Mao Z, *et al.* Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors in Chinese rural population; the Henan rural cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 1-12.
- [5] Wang M, Liu M, Li F, *et al.* Gender heterogeneity in dyslipidemia prevalence, trends with age and associated factors in middle age rural Chinese[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 1-11.
- [6] Song P, Zha M, Yang X, *et al.* Socioeconomic and geographic variations in the prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia in middle-aged and older Chinese[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282: 57-66.
- [7] Xi Y, Niu L, Cao N, *et al.* Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adults aged ≥ 35 years in northern China: a cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1-9.
- [8] Casares D, Escribá PV, Rosselló CA. Membrane lipid composition: Effect on membrane and organelle structure, function and compartmentalization and therapeutic avenues[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2167.
- [9] Liu W, Chakraborty B, Safi R, *et al.* Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1-15.
- [10] Rodriguez-Garcia M, Alcaide P. Vascular inflammation and hyperlipidemia: the neutrophil within[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(6): 524-526.
- [11] Xu S, Chaudhary O, Rodríguez-Morales P, *et al.* Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8 + T cells in tumors [J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1561-1577.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35.
- [13] Michels N, van Aart C, Morisse J, *et al.* Chronic inflammation towards cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103177.
- [14] He Y, Wang Y, Luan F, *et al.* Chinese and global burdens of gastric cancer from 1990 to 2019[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(10): 3461-3473.
- [15] Wu Y, Xin J, Loehrer EA, *et al.* High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglyceride levels and upper gastrointestinal cancers risk: a trans-ancestry Mendelian randomization study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(7): 995-1002.
- [16] Zou Y, Wu L, Yang Y, *et al.* Serum lipid levels correlate to the progression of gastric cancer with neuroendocrine immunophenotypes: A multicenter retrospective study[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100925.
- [17] Cui P, Huang C, Guo J, *et al.* Metabolic profiling of tumors, sera, and skeletal muscles from an orthotopic murine model of gastric cancer associated-cachexia[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(4): 1880-1892.
- [18] Pih GY, Gong EJ, Choi JY, *et al.* Associations of serum lipid level with gastric cancer risk, pathology, and prognosis [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(2): 445-456.
- [19] Shen JG, Jin LD, Dong MJ, *et al.* Low level of serum high-density lipoprotein cholesterol in gastric cancer correlates with cancer progression but not survival [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(10): 6206-6213.
- [20] Kitayama J, Hatano K, Kaisaki S, *et al.* Hyperlipidaemia is posi-

- tively correlated with lymph node metastasis in men with early gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2004, 91(2): 191-198.
- [21] Ma C, Xie J, Luo C, *et al.* OxLDL promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in gastric cancer by upregulating VEGFC expression and secretion[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(2): 572-584.
- [22] Wang S, Yao Y, Rao C, *et al.* 25-HC decreases the sensitivity of human gastric cancer cells to 5-fluorouracil and promotes cells invasion via the TLR2/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 966-980.
- [23] Lim JH, Shin CM, Han K, *et al.* Nationwide cohort study: cholesterol level is inversely related with the risk of gastric cancer among postmenopausal women[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 11-21.
- [24] Chen L, Peng J, Wang Y, *et al.* Fenofibrate-induced mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming reversal: the anti-tumor effects in gastric carcinoma cells mediated by the PPAR pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(2): 428-446.
- [25] Ma Z, Wang W, Jin G, *et al.* Effect of statins on gastric cancer incidence: a meta-analysis of case control studies[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4): 859-865.
- [26] Kwon MJ, Kang HS, Kim JH, *et al.* Association between Statin Use and Gastric Cancer: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort in Korea[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(12): 1283.
- [27] Weltermann T, Schulz C, Macke L. Effect of frequently prescribed drugs on gastric cancer risk[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2021, 50-51: 101741.
- [28] Hong JY, Kim HJ, Kim K, *et al.* TPK1 as a predictive marker for the anti-tumour effects of simvastatin in gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(3): 152820.
- [29] Yu R, Longo J, van Leeuwen JE, *et al.* Statin-induced cancer cell death can be mechanistically uncoupled from prenylation of RAS family proteins[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(5): 1347-1357.
- [30] Lin TY, Lan WH, Chiu YF, *et al.* Statins' Regulation of the Virulence Factors of *Helicobacter pylori* and the Production of ROS May Inhibit the Development of Gastric Cancer[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(8): 1293.
- [31] Kwon TJ, Kim TJ, Lee H, *et al.* Statin use decreases the risk of metachronous gastric cancer in patients without *Helicobacter pylori* infection[J]. *Cancers*, 2021, 13(5): 1020.
- [32] Caldas M, Pérez-Aisa Á, Tepes B, *et al.* The role of statins on *helicobacter pylori* eradication: Results from the european registry on the management of h. pylori (hp-eureg) [J]. *Antibiotics*, 2021, 10(8): 965.
- [33] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, *et al.* Statins were associated with areduced gastric cancer risk in patients with eradicated *Helicobacter pylori* infection: a territory-wide propensity score matched study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(2): 493-499.
- [34] Park Y, Kim TJ, Lee H, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* infection decreases risk for dyslipidemia: A cohort study[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(2): e12783.

(收稿日期:2022-05-16; 修回日期:2022-07-17)

(责任编辑:刘玉巧 英文编辑:朱一起)