

currents (I(f)) in sinoatrial node cells and human HCN4 channels expressed in *xenopus laevis* oocytes[J]. *J Ethnopharmacol*,2012,139(1):42-51.

[22] Roubille F, Tardif JC. New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels[J]. *Circulation*,2013,127:1986-1996.

[23] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (beautiful): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008,372:807-816.

[24] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (shift): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*,2010,376:875-885.

[25] Xue X, Yan GX. The funny current (if): is it a novel antiarrhythmic target to treat atrial fibrillation? [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2012,23:207-208.

[26] Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart*, 2014,100:1506-1510.

收稿日期:2015-04-03

胆固醇与恶性肿瘤关系研究进展

朱政 综述 陈运清 审校
(重庆医科大学附属第二医院心血管内科,重庆 400010)

Advances in Research into Relationship Between Cholesterol and Malignant Tumor

ZHU Zheng, CHEN Yunqing
(*Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)
文章编号:1004-3934(2015)05-0589-04 中图分类号:Q548+.1;R73 文献标志码:A
DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.016

摘要: 胆固醇是人体中的重要成分,现在越来越多的研究表明,胆固醇与某些恶性肿瘤有着密切的联系,现就胆固醇与恶性肿瘤关系的相关研究做一综述。
关键词: 胆固醇;恶性肿瘤;癌

Abstract: Cholesterol is an important component within the human body. Presently, an increasing number of studies have proven that cholesterol is closely connected with malignant tumors. In this article, the relationship between cholesterol and malignant tumor are summarized.
Key words: cholesterol; malignancy; cancer

1 胆固醇

胆固醇^[1]是一种环戊烷多氢菲的衍生物,羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶是它合成的关键酶,人体几乎全身各组织均可合成胆固醇(脑组织和成熟红细胞等除外),胆固醇广泛存在于动物体内,尤以脑及神经组织中最丰富,在肾、脾、皮肤、肝和胆汁中含量也高,胆固醇在血液中存在与脂蛋白中,其存在形式包括高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇几种,胆固醇是动物组织细胞不可缺少的重要物质,胆固醇不仅是细胞膜的重要组成成分,而且是合成胆汁酸、维生素 D 以及激素的原料^[2]。很多研究早已证明胆固醇与心血

管疾病发展有着密切的联系,目前胆固醇合成抑制剂,即他汀类药物广泛应用于临床。

2 胆固醇与肿瘤的相关研究进展

2.1 胆固醇与乳腺癌关系的研究

乳腺癌是女性高发的肿瘤,在 2010 年中国的乳腺癌患者有 20.8 万人^[3],在欧美国家,乳腺癌在女性新发肿瘤中排第一位,在女性肿瘤致死总数中排第二位,仅次于肺癌^[4],是严重威胁女性健康的肿瘤。胆固醇是乳腺癌的一个危险因素,尽管目前发生机制不完全清楚,有研究表明胆固醇代谢物(27-羟基胆固醇),具有雌性激素的功能,能与乳腺癌细胞的雌激素受体结合,从而促进乳腺癌细胞增殖^[5]。Santos 等^[6]

作者简介:朱政(1987—),住院医师,在读硕士,主要从事冠心病介入诊疗研究。Email: zhuzhenglumeihua@163.com
通信作者:陈运清(1969—),主任医师,博士,主要从事冠心病介入诊疗及心律失常诊疗研究。Email: chenyunqing.88@163.com

通过研究认为 LDL-C 能促进乳腺癌细胞增殖、转移、失去附着功能以及由内皮细胞向间叶细胞转化,他们通过在活体老鼠试验中发现,在高胆固醇血症中的乳腺癌细胞具有更大、增殖性更高以及更容易出现肺部转移的特点,他们还通过基因芯片技术观察到蛋白激酶和细胞外信号调节激酶途径过度表达,提示 LDL-C 诱发了生存反应,基因表达分析也表明暴露在 LDL-C 的细胞中激活 ErbB2 信号通路和减少黏附分子(CD226、封闭蛋白 7、紧密连接蛋白等)的表达,这些都促进了乳腺癌的增殖及转移。同样,Santos 等^[7]研究表明在较高 LDL-C 水平的乳腺癌患者中,肿瘤具有体积较大、增殖率较高、Her2-neu 基因阳性率较高以及较多的患者处于肿瘤晚期的特点。Kim 等^[8]通过研究表明较高水平的 HDL-C 能够减少绝经前期女性患乳腺癌的风险。综合上述研究可以看出较高水平的 LDL-C 能够促进乳腺癌的发生、发展,而 HDL-C 与乳腺癌发生、发展成负相关,能否应用他汀类降胆固醇药物防治乳腺癌,可以做更多的临床研究来证明。

2.2 胆固醇与前列腺癌关系的研究

前列腺癌是严重威胁男性健康的常见泌尿生殖系癌症之一,在欧美等发达国家,前列腺癌在男性新发肿瘤中排第一位,致死数仅次于肺癌排在第二位^[4]。近年来,有越来越多的关于胆固醇与前列腺癌的研究,Platz 等^[9]通过前瞻性的研究发现,从 18 018 例健康人员中提取 1993 ~ 1995 年的胆固醇水平,随访到 2000 年发现其中有 698 例前列腺癌患者,发现胆固醇水平较低的患者进展为高分级前列腺癌的风险越低($OR\ 0.61, 95\% CI\ 0.39 \sim 0.98$),尤其是那些局限在器官的前列腺癌患者($OR = 0.54, 95\% CI\ 0.29 \sim 0.99$)^[10],他们又进行了另一项前列腺癌预防试验(PCPT)的队列研究,从 5 586 例年龄 ≥ 55 岁的老年男性中,最终随访发现 1 251 例前列腺癌患者,同样发现胆固醇水平较低的患者在格里森评分 8 ~ 10 中较胆固醇水平较高的患者风险小($OR = 0.41, 95\% CI\ 0.22 \sim 0.77$)。从上述研究中发现胆固醇水平较高的患者进展为高分级前列腺癌的风险越高,那么应用抑制胆固醇生成的药物——羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 抑制剂,即他汀类药物,是否能够减少前列腺癌的发生,使男性受益呢? Mondul 等^[11]进行了一个回顾性的研究,在 2 339 例前列腺癌患者中,发现曾服用他汀类药物的患者不易进展为高分级的前列腺癌($OR\ 0.35, 95\% CI\ 0.13 \sim 0.93, P = 0.02$)。此外,还发现使用他汀类药物超过 1 年的患者,其前列腺癌复发率会显著降低

($HR\ 0.77, 95\% CI\ 0.41 \sim 1.42$)。Tan 等^[12]对 4 204 例男性通过前列腺活检术进行队列回顾性研究发现,对于曾经服用过他汀类药物的男性,直肠指检阳性率明显低于未服用药物的对照人群(直肠指检比 5.3% vs 8.9%, $OR\ 0.7, P < 0.01$),他们还发现,服用他汀类药物人群的前列腺癌的格里森评分高分率(> 7)也明显低于不曾服药的对照人群(61.4% vs 72.4%, $OR\ 0.78, P = 0.02$),巨大前列腺癌的概率也较低(27.2 vs 31.4, $P < 0.01$)。Kollmeier 等^[13]进行的一项回顾性研究发现,选取 1995 ~ 2007 年间接接受放疗的 1 711 例临床分期在 T1 ~ T3 期的前列腺癌患者之中,服用过他汀类药物的患者的 5 年和 8 年的前列腺癌无复发生存比例分别为 89% 和 80%,显著高于未服用过他汀类药物的患者 83% 和 74% ($P = 0.002$)。从上述研究中可以看出他汀类药物在降低前列腺癌的发生、发展以及前列腺癌导致的病死率方面具有积极的作用。随着对胆固醇与前列腺癌发生、发展、预后关系机制的深入研究,他汀类降胆固醇药物对前列腺癌的防治会提供更多的帮助,使广大男性患者受益。

2.3 胆固醇与肺癌关系的研究

肺癌是当今世界最常见的肿瘤,在欧美等发达国家,肺癌在肿瘤致死数中排第一位^[4],很多研究证明胆固醇水平与肺癌有一定的联系。Kucharska-Newton 等^[14]做了一项大型前瞻性研究,研究中选取 15 792 例年龄 45 ~ 64 岁,具有动脉粥样硬化风险(包括吸烟、性别、年龄等因素)的男、女性作为样本,样本中患者多存在不同程度的胆固醇水平异常,通过测定其 HDL-C 水平(男性 HDL-C 水平均 $< 1.0\ mmol/L$,女性 HDL-C 水平均 $< 1.3\ mmol/L$,定义为低 HDL-C 水平),经过 13 年的跟踪调查发现 259 例发生肺癌,发生肺癌的患者更多的是吸烟、较瘦的以及较低水平 HDL-C 的人群,并通过统计学方法证实低水平的 HDL-C 可以增加肺癌的发病率。还有一些研究表明术前胆固醇水平与肺癌预后有一定的联系,Chi 等^[15]通过回顾性研究比较了 228 例非小细胞肺癌患者术前血脂水平(包括 HDL-C、LDL-C、总胆固醇、甘油三酯)与 300 例健康对照的血脂水平研究,发现术前较低水平的 HDL-C 与非小细胞肺癌患者的不良预后有一定的联系,他们认为血清 HDL-C 水平可以作为一个判断非小细胞肺癌患者临床预后的因素。Sok 等^[16]也通过回顾性研究比较了 198 例非小细胞肺癌患者术前总胆固醇水平与术后预后的关系,他们以胆固醇水平 5.3 mmol/L 作为中位值,结果表明低于这个中位值的患者总的生存率显著低于高胆固醇组的患者(5 年生存率 41% vs 56%,

$P < 0.05$), 他们认为术前总胆固醇水平可以作为一个判断肺癌切除术后患者总的生存率的重要预后因素, 以及总胆固醇水平可能作为肺癌患者术后随访的一个重要工具。综合上述研究发现, 高密度脂蛋白水平与肺癌发生、发展、预后成负性相关, 肺癌患者术前较高总胆固醇水平预示较好预后, 对于肺癌合并心血管疾病患者, 停用他汀类降胆固醇药物能否对肺癌患者预后有帮助, 希望有更多的临床研究来提供帮助。

2.4 胆固醇与肾癌关系的研究

有许多研究表明肾癌术前胆固醇水平与肾癌术后预后有着密切的联系。de Martino 等^[17]通过回顾性研究观察 867 例肾细胞癌患者术前血清胆固醇水平与术后生存率关系, 随访月数中间值是 52 个月, 患者胆固醇水平中间值是 5.0 (4.3 ~ 6.0) mmol/L, 结果表明随着胆固醇水平的降低, 肾细胞癌患者肿瘤分期分级越高, 而且更多地呈现出肿瘤细胞坏死现象, 他们认为术前血清胆固醇水平可以独立对肾细胞癌患者作为一个预后因素, 术前较低的胆固醇水平预示着较低的生存率。Ohno 等^[18]通过观察 364 例肾透明细胞癌患者术前总胆固醇水平与术后临床的关系, 发现较低的总胆固醇水平与男性、有症状肿瘤、更高的肿瘤病理分期、微静脉受累、更大的肿瘤尺寸、更低的血红蛋白水平有密切的联系, 他们认为肾透明细胞癌患者术前低总胆固醇预示着较差的预后, 认为术前血清总胆固醇水平作为肾透明细胞癌患者一个预后因素。综合上述研究发现肾癌术前较高的胆固醇水平预示着较好的预后。

2.5 胃癌与胆固醇关系的研究

胃癌是消化系统常见的肿瘤, 胆固醇与胃癌有一定的关系, Tamura 等^[19]对 184 例胃癌患者术前血清 HDL-C 水平进行回顾性分析, 将他们分为低水平组和高水平组, 通过比较发现血清低 HDL-C 水平组淋巴结转移及血管侵犯率明显增加。Lim 等^[20]通过基础研究发现, 胆固醇能够诱导胃癌细胞凋亡, 示着较低水平的胆固醇增加胃癌患者病死率。综上所述, 对于胃癌患者维持较高的胆固醇水平可能是有益的, 但仍需要更多的研究来支持。

2.6 胰腺癌与胆固醇关系的研究

胰腺癌与胆固醇之间的联系, 目前仍有争论, Wang 等^[21]进行了大型回顾性研究, 研究纳入 14 篇已发表的文章, 包含 439 355 例参与者和饮食中胆固醇研究, 以及纳入 6 篇已发表文章包含 1 805 697 例参与者和血清中胆固醇的研究, 通过统计学的分析, 得出的结论是在世界范围内高胆固醇饮食与胰腺癌有一定的联系, 但欧洲除外, 而血清总胆固醇水平与胰腺

癌的关系无统计学意义。

2.7 胆固醇与其他肿瘤关系的研究

胆固醇与其他肿瘤也有一定的联系, Saito 等^[22]研究认为较低水平的血清 LDL-C 预示着增加肝癌患者的病死率。Hamm 等^[23]研究表明胆固醇与膀胱癌细胞生长有着密切的联系, 通过他汀类药物抑制胆固醇的合成可能对抑制膀胱癌细胞的生长有一定的作用。Pereira 等^[24]研究发现经过头颈部放射治疗的患者, 照射部位的血管易发生动脉硬化, LDL-C 可以作为放射治疗所致颈动脉内膜增厚以及头颈部肿瘤增加的预测因子。van Duijnhoven 等^[25]进行的大型队列前瞻性研究发现血清高水平的 HDL-C 可降低结肠癌的发病风险。Wulaningsih 等^[26]发现高总胆固醇水平增加患直肠癌的风险。

3 总结

综上所述, 胆固醇与多种肿瘤有着密切的联系, 血清胆固醇检测简便易行, 可以成为指导临床医师对恶性肿瘤的预防、发生、发展以及预后的重要工具, 随着中国进入老龄化社会以及医疗水平的提高, 人们预期寿命延长, 越来越多的人罹患肿瘤和心血管疾病, 目前他汀类降胆固醇药物广泛应用于治疗心血管疾病, 而没有广泛应用于辅助治疗肿瘤疾病, 某些肿瘤 (如前列腺癌、乳腺癌、直肠癌等) 与胆固醇水平呈正相关, 对于患这类肿瘤风险较大的患者, 可能通过应用降胆固醇药物能够减少罹患此类肿瘤风险, 对于某些肿瘤 (如肾癌、胃癌等) 术前较高水平胆固醇预示较好预后, 可以术后减量或者停用降胆固醇药物, 当然还需要更多研究评估心血管风险与肿瘤风险关系, 随着胆固醇与肿瘤关系的深入研究, 将会对恶性肿瘤的预防、诊断、治疗以及判断预后等提供更多的帮助。

【参考文献】

- [1] 查锡良, 周春燕. 生物化学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1, 145-148.
- [2] Edidin M. The state of lipid rafts: from model membranes to cells[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2003, 32: 257-283.
- [3] Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, et al. Female breast cancer statistics of 2010 in China: estimates based on data from 145 population-based cancer registries[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(5): 466-470.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 5-29.
- [5] Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(12): 649-655.
- [6] Santos RD, Domingues G, Matias I, et al. LDL-cholesterol signaling induces breast cancer proliferation and invasion[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 16.
- [7] Santos RD, Fonseca I, Dias S, et al. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 132.

- [8] Kim Y, Park SK, Han W, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(2):508-515.
- [9] Platz EA, Clinton SK, Giovannucci E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(7):1693-1698.
- [10] Platz EA, Till C, Goodman PJ. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(11):2807-2813.
- [11] Mondul AM, Han M, Humphreys EB, et al. Association of statin use with pathological tumor characteristics and prostate cancer recurrence after surgery[J]. *J Urol*, 2011, 185(4):1268-1273.
- [12] Tan N, Klein EA, Li J, et al. Statin use and risk of prostate cancer in a population of men underwent biopsy[J]. *J Urol*, 2011, 186(1):86-90.
- [13] Kollmeier MA, Katz MS, Mak K, et al. Improved biochemical outcomes with statin use in patients with high-risk localized prostate cancer treated with radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3):713-718.
- [14] Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Schroeder JC, et al. HDL-cholesterol and the incidence of lung cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(3):292-300.
- [15] Chi PD, Liu W, Chen H, et al. High-density lipoprotein cholesterol is a favorable prognostic factor and negatively correlated with C-reactive protein level in non-small cell lung carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91080.
- [16] Sok M, Ravnik J, Ravnik M. Preoperative total serum cholesterol as a prognostic factor for survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2009, 121(9-10):314-317.
- [17] de Martino M, Leitner CV, Seemann C, et al. Preoperative serum cholesterol is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma (RCC) [J]. *BJU Int*, 2015, 115(3):397-404.
- [18] Ohno Y, Nakashima J, Nakagami Y, et al. Clinical implications of preoperative serum total cholesterol in patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. *Urology*, 2014, 83(1):154-158.
- [19] Tamura T, Inagawa S, Hisakura K, et al. Evaluation of serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic factor in gastric cancer patient[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(10):1635-1640.
- [20] Lim SC, Parajuli KR, Duong HQ, et al. Cholesterol induces autophagic and apoptotic death in gastric carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44:805-811.
- [21] Wang J, Wang WJ, Zhai L, et al. Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12):3711-3719.
- [22] Saito N, Sairenchi T, Irie F, et al. Low serum cholesterol levels are associated with elevated mortality from liver cancer in Japan; the Ibaraki Prefectural Health Study[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 229:203-211.
- [23] Hamm R, Chen YR, Seo EJ, et al. Induction of cholesterol biosynthesis by archazolid B in T24 bladder cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 91(1):18-30.
- [24] Pereira EB, Gemignani T, Sposito AC, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and radiotherapy-induced carotid atherosclerosis in subjects with head and neck cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:134.
- [25] 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):1094-1020.
- [26] Wulaningsih W, Garma H, Holmberg L, et al. Serum lipids and the risk of gastrointestinal malignancies in the Swedish AMORIS Study[J]. *J Cancer Epidemiol*, 2012, 10:1115.

收稿日期:2015-04-29 修回日期:2015-06-17

心脏原发性肿瘤的诊断与治疗进展

邓琦 综述 张晓刚 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

Advances in Diagnosis and Treatment of Primary Cardiac Tumors

DENG Qi, ZHANG Xiaogang

(Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0592-04

中图分类号:R732.1;R540.4

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.017

摘要: 心脏原发性肿瘤是起源于心包、心肌或心内膜的原发性肿瘤,发病率极低。良性肿瘤以黏液瘤多见,多发生于左心房;恶性肿瘤以肉瘤多见,多发生于右心系统。受肿瘤的生长部位等因素的影响导致原发性心脏肿瘤的临床表现复杂多变。目前首选的辅助检查为超声心动图,因其简便、经济及可重复性高。核磁共振成像因其对心脏肿瘤定位、定性诊断的独特优势也应用广泛。目前良性肿瘤的主要治疗手段为手术切除,恶性心脏肿瘤多采用手术和术后放疗的治疗方案。

关键词: 心脏原发性肿瘤;诊断;治疗