

肺腺癌患者血清游离脂肪酸水平改变的研究

赵树艳¹, 张丽娜¹, 么建立² (1. 河北省秦皇岛市第一医院检验科 066000; 2. 河北省秦皇岛市第三医院检验科 066000)

【摘要】 目的 检测肺癌患者血清脂质的变化, 探讨游离脂肪酸(FFA)对肺腺癌患者的临床意义。方法 研究纳入 140 例肺癌患者和 50 例健康人作为对照组, 通过改良比色法测定血清游离脂肪酸; 通过 ROC 曲线分析血清 FFA 用于辅助诊断肺腺癌可行性。结果 肺癌患者血清总胆固醇(TC)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平要低于对照组($P < 0.05$), 而三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 肺腺癌患者血清 FFA 值均要高于其他类型肺癌组和对照组($P < 0.05$), 而其他类型肺癌组和对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$); FFA 与肺腺癌患者性别、肿瘤组织学分型、淋巴结转移和远处转移均没有关系; FFA 用于诊断肺腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.758(95%CI: 0.650~0.866, $P < 0.05$), 通过最佳切点值分析得到 FFA 的临界值为 0.82 mmol/L 时, 其诊断的敏感性为 73%, 特异性为 78%。结论 肺腺癌患者中部分血脂水平有异于健康人, FFA 或可用于肺腺癌的辅助诊断。

【关键词】 肺癌; 腺癌; 游离脂肪酸; 血脂

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.038 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)17-2579-03

Study on change of serum free fatty acid level in patients with lung adenocarcinoma ZHAO Shu-yan¹, ZHANG Li-na¹, YAO Jian-li² (1. Department of Clinical Laboratory, Qinhuangdao Municipal First Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Qinhuangdao Municipal Third Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

【Abstract】 **Objective** To detect the change of the serum lipid and to investigate the clinical significance of free fatty acid (FFA) in the patients with lung adenocarcinoma. **Methods** 140 lung cancer patients and 50 healthy individuals as the control group were enrolled in this study. The serum FFA level was detected by the modified colorimetric method; the feasibility of serum FFA in the assisted diagnosis of lung adenocarcinoma was analyzed by the receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The serum TC and HDL-C levels in the lung patients were lower than those in the control group($P < 0.05$); while the TG and LDL-C levels had no statistical difference between the two groups($P > 0.05$); serum FFA level in the lung adenocarcinoma patients was higher than that in the control group and other types of lung cancer groups ($P < 0.05$), while which had no difference between the control group and other lung cancer groups; FFA had no relation with the sex, tumor histologic classification, lymph node metastasis and distant metastasis; the area under curve(AUC) for diagnosing lung adenocarcinoma was 0.758 (95%CI: 0.650—0.866, $P < 0.05$). The FFA critical value obtained by the optimal cut-off value analysis was 0.82 mmol/L, the sensitivity and specificity of diagnosis were 73% and 78% respectively. **Conclusion** Partial blood lipid levels in the patients with lung cancer are different from the healthy individuals changed, FFA might be used in the assisted diagnosis of lung adenocarcinoma.

【Key words】 lung cancer; adenocarcinoma; free fatty acid; blood lipids

肺癌是发病率和病死率增长最快的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类健康和生命安全。根据世界卫生组织发布的最新资料, 全球肺癌的发病率和病死率高居各类恶性肿瘤之首^[1]。在我国, 肺癌也已成为发病率最高的恶性肿瘤^[2]。目前诊断肺癌的主要手段有医学影像和血清肿瘤标志物的检查, 手术切除是肺癌首选和最主要的治疗方法, 对于Ⅳ期肺癌患者尤其是多处转移或广泛转移的患者其手术切除的治疗意义不大, 因此, 化疗、放疗也成为肺癌的主要治疗方法。然而, 肺癌的病理类型多样, 不同的化疗手段仅针对某种类型的肺癌治疗有效, 明确肺癌类型有助于指导临床医生制订治疗方案。肺癌活检和术后肿块的病理分型可用于明确肺癌病理类型, 但肺癌穿刺活检导致出血甚至肺部感染等并发症, 穿刺活检的禁忌证较多, 其并不是首选的检查方法。大部分肿瘤标志物, 如 CEA 和 CA125 等虽能用于肿瘤的诊断却不能用于肺癌病理类型的判断, 因

此, 对于非手术治疗患者和拒绝肺癌活检的患者难以确定其肺癌病理类型。近年来有报道, 血清脂质与肿瘤的发生、发展有关, 一些肿瘤患者血脂水平异常, 包括胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和游离脂肪酸(FFA)等, 本文旨在研究肺癌患者中血清脂质的水平变化, 探讨游离脂肪酸对肺腺癌患者的临床意义^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于本院就诊的 140 例肺癌患者, 其中男 86 例, 女 54 例; 平均年龄(61.6 ± 15.2)岁。所有患者临床资料及病理资料完整, 均经 X 线片或 CT 影像学检查, 组织学病理分型如下: 鳞癌患者 70 例[男 43 例, 女 27 例, 平均年龄(62.8 ± 14.5)岁]; 腺癌患者 52 例[男 23 例, 女 29 例, 平均年龄(57.6 ± 16.0)岁]; 其他肿瘤患者

18 例[男 11 例,女 7 例,平均年龄(62.2±15.9)岁]。另选取同期在本院体检的 50 例健康人作为对照,其年龄及性别分布与肺癌组相仿且无其他肿瘤。

1.2 方法 收集研究对象的年龄、性别、吸烟史、家族病史等一般资料和临床病理资料。抽取研究对象空腹静脉血 5 mL,上清液储存在-70℃冰箱待测。通过改良比色法测定血清游离脂肪酸,游离脂肪酸测定试剂盒购自北京普利莱生物公司。TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平测定采用日立全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行分析,计量资料按其是否呈正态分布,分别以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示。组间比较按照不同数据类型分别选用 *t* 检验或 χ^2 检验。游离脂肪酸作为肺腺癌诊断指标的特异性和敏感性,通过 ROC 曲线确定,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本临床资料比较 本研究中,肺癌组与对照组两者间年龄和性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),肺癌组中吸烟患者的比例更高($P < 0.05$),其肿瘤大小(51.35±8.23)mm,具体结果见表 1。

表 1 肺癌组和对照组的临床资料比较

检查项目	肺癌组(n=140)	对照组(n=50)	P
年龄(岁)	61.57±15.20	59.37±12.75	0.35
男性(%)	61.45	60.00	0.65
吸烟(%)	73.49	33.33	0.02
肺部肿瘤大小(mm)	51.35±8.23	—	—
TNM 分期(n)			
I	42	—	—
II	53	—	—
III	32	—	—
IV	13	—	—

注:—表示无数据。

2.2 肺腺癌组、其他类型肺癌组和对照组血清脂质水平的比较 将肺腺癌组(n=52)和其他类型肺癌组(n=88)进行血清脂质水平检测,并分别与对照组比较。结果发现,所有肺癌患者血清 TC 和 HDL-C 水平低于对照组($P < 0.05$),而 TG 和 LDL-C 则差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,发现肺腺癌患者血清 FFA 水平平均高于其他类型肺癌组和对照组($P < 0.05$);而其他类型肺癌组和对照组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表 2。

表 2 肺腺癌患者、其他类型肺癌和对照组间血清脂质水平的比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

检查项目	肺腺癌组(n=52)	其他类型肺癌组(n=88)	对照组(n=50)
FFA	0.89±0.34* [△]	0.46±0.26	0.43±0.21
TC	4.05±0.62*	4.08±0.63*	4.39±0.65
TG	1.28±0.41	1.29±0.37	1.25±0.33
LDL-C	3.68±1.08	3.61±1.02	3.83±0.93
HDL-C	0.96±0.22*	0.99±0.26*	1.18±0.27

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与其他类型肺癌组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.3 不同临床资料肺腺癌患者血清 FFA 水平比较 通过分析不同临床资料患者 FFA 的血清水平,发现 FFA 与肺腺癌患者性别、肿瘤组织学分型、淋巴结转移和远处转移均无关系($P > 0.05$),结果见表 3。

2.4 游离脂肪酸用于肺腺癌诊断的临床意义 采用绘制受试者工作特征(ROC)曲线,血清 FFA 用于诊断肺腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.758(95%CI:0.650~0.866, $P < 0.05$),通过最佳切点值分析得到 LYVE-1 的临界值为 0.82 mmol/L 时,其诊断敏感性为 73%,特异性为 78%,见图 1。

表 3 血清 FFA 与肺腺癌患者临床病理特征之间的关系

临床特征	n	FFA(mmol/L)	P
性别			
男	23	0.86±0.33	0.677
女	29	0.90±0.35	
TNM 分期			
I 期	16	0.83±0.31	0.534
II 期	19	0.85±0.31	
III 期	12	0.90±0.33	
IV 期	5	0.96±0.37	
淋巴结转移			
有	16	0.92±0.34	0.701
无	36	0.88±0.35	
远处转移			
有	5	0.98±0.37	0.325
无	47	0.83±0.32	

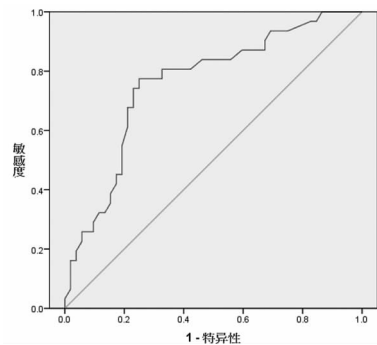


图 1 ROC 分析

3 讨论

脂质主要是指由脂肪酸和醇作用生成的酯及其衍生物,是构成人体必需的物质之一,具有十分重要的生理功能。存在于人体内的脂质大致可以分为胆固醇、中性脂肪、磷脂质、游离脂肪酸等 4 种。近年来,有文献报道,肿瘤患者体内血脂水平的异常变化。血脂的异常变化的原因之一是在肿瘤发生、发展过程中,癌细胞过度增殖导致机体脂质代谢异常活跃,从而可能影响肿瘤患者体内血脂及脂蛋白水平^[4-5],而这些血脂的变化却能进一步影响肿瘤的代谢和发展^[6]。因此这些血脂的异常变化或可作为肿瘤恶变或患者预后的指标,如 Chi 等^[7]研究发现 HDL-C 可作为非小细胞肺癌患者预后的预测因子。

本研究以健康人作为对照,发现在肺癌患者中 TC 和 HDL-C 的血清水平平均要降低,而 FFA 仅在肺腺癌患者中有所升高。对于肺癌患者血清 TC 和 HDL-C 的变化也有类似文献报道,Fiorenza 等^[8]通过研究多种肿瘤包括肺癌时发现,肿瘤患者的血脂特征为低 TC、低 LDL-C 和低 HDL-C 的特点。本研究中肺癌患者的 LDL-C 与对照组无差异可能是由于患者种族或饮食差异不同所导致。肿瘤患者体内血脂水平降低的原

因并不明确,其可能原因是肿瘤细胞的过度增殖消耗大量的脂质导致血清中脂质水平的下降,而肿瘤患者在接受手术治疗或化疗后其血脂水平有所上升^[9]。

本研究中肺腺癌患者的血清 FFA 水平均要较其他类型的肺癌患者和对照组高,而除腺癌外其他类型肺癌患者与对照组间血清 FFA 则没有差异。FFA 是临床和基础研究中常用的检测指标。FFA 可被认为是脂肪组织脂解的产物,通常指血液中 10 碳以上的非酯化脂肪酸。FFA 通常在脂肪细胞内通过相关酶作用下被合成并储存在脂肪细胞内,当机体需要供能时,储存脂肪不断降解,以 FFA 形式进入全身各组织被氧化利用,因此 FFA 也是机体主要的供能物质之一^[10]。研究表明 FFA 参与肥胖、高脂血症、动脉粥样硬化、糖尿病胰岛素抵抗等代谢综合征的发生、发展。早在 1976 年,Voelker 等^[11]发现肿瘤细胞的增殖离不开 FFA,近年来 FFA 与肿瘤的关系也越来越多被报道,刘蕾等^[12]发现 FFA 与乳腺癌的发生有关,提示合理的膳食脂肪摄入可能降低乳腺癌的患病风险。关于 FFA 在肿瘤患者中升高的原因目前尚未给出机制,本研究中 FFA 仅在肺腺癌患者中升高,其可能的原因与腺癌的高度浸润和破坏性生长有关,而这些具有高度转移特性的细胞膜表面具有一些特殊的糖蛋白或脂蛋白,而 FFA 的衍生物正是构成脂蛋白的丰富来源^[13]。

综上所述,肺癌患者中部分血脂水平有异于健康人,且在不同类型的肺癌具有差异,通过 ROC 分析,血清 FFA 用于诊断肺腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.758(95%CI:0.650~0.866, $P < 0.05$),尤其适用于非手术切除患者和排斥肺癌活检的患者,并为肺腺癌患者的诊疗提供理论依据。

参考文献

[1] Bulman W, Saqi A, Powell CA. Acquisition and processing of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens in the era of targeted lung cancer chemotherapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(6):606-611.
 [2] 钱桂生,余时沧. 肺癌流行病学最新资料与启示[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(2):86-89.
 [3] 谭树芬,杨宏英,李树清. 癌症患者血脂水平变化[J]. *微循环学杂志*, 2013, 23(3):1-2.

[4] Chung YW, Han DS, Park YK, et al. Association of obesity, serum glucose and lipids with the risk of advanced colorectal adenoma and cancer: a case-control study in Korea[J]. *Dig Liver Dis*, 2006, 38(9):668-672.
 [5] Guo S, Wang Y, Zhou D, et al. Significantly increased monounsaturated lipids relative to polyunsaturated lipids in six types of cancer microenvironment are observed by mass spectrometry imaging[J]. *Sci Rep*, 2014, (4):5959.
 [6] Baenke F, Peck B, Miess H, et al. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development[J]. *Dis Models Mech*, 2013, 6(6):1353-1363.
 [7] 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.
 [8] Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects[J]. *Int J Clin Lab Res*, 2000, 30(3):141-145.
 [9] 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.
 [10] 薛永,程险峰,沈冲,等. 首发精神分裂症患者治疗前后血清游离脂肪酸和血脂水平变化及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31):56-60.
 [11] Voelker DR, Lee TC, Snyder F. Fatty acid biosynthesis and dietary regulation in pulmonary adenomas[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1976, 176(2):753-756.
 [12] 刘蕾,王斌,糜漫天,等. 重庆市女性血浆游离脂肪酸组成谱及其与乳腺癌的相关性研究[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(11):870-875.
 [13] Liu J, Mazzone PJ, Cata JP, et al. Serum free fatty acid biomarkers of lung cancer[J]. *Chest*, 2014, 146(3):670-679.

(收稿日期:2015-04-11 修回日期:2015-04-20)

(上接第 2578 页)

更好地发挥其速度优势。综上所述,此仪器采用乳胶比浊法检测 CRP 的主要分析性能验证结果符合质量目标要求,可用于临床标本检测。同时,对每一检测系统的性能进行有效地评估和监测,有助于提高实验室检测结果的准确性和可靠性。

参考文献

[1] Kindmark CO. The concentration of C-reactive protein in sera from healthy individuals[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1972, 29(5):407-411.
 [2] NCCLS. EP-15A user demonstration of performance for precision and accuracy; approved guideline[S]. NCCLS, Wayne, PA; 2001.
 [3] NCCLS. E6-A2. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; a statistical approach; approved guideline[S]. NCCLS, Wayne, PA; 2003.
 [4] 程文琴,章复湘,张如. 医院传染病信息管理系统的应用

研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(14):3107-3109.
 [5] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: acritical update[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(7):1805-1812.
 [6] 周俏梅. 持续质量改进法在基层医院传染病监测管理中的应用[J]. *浙江预防医学*, 2011, 23(5):90-91.
 [7] 毛中美,龚敏,诸葛小寅. C-反应蛋白与白细胞检测在儿科感染性疾病中应用的评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(7):1782-1786.
 [8] 张葵. 定量检测系统方法学性能验证实验的基本方法[J]. *临床检验杂志*, 2009, 27(5):321-323.
 [9] 魏昊,丛玉隆. 医学实验室质量管理与认可指南[M]. 北京:中国计量出版社, 2004:72-75.
 [10] 韩静,胡梅,杨桂花,等. BN II 特种蛋白仪测定 IgG、IgA 和 IgM 性能评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(10):1292-1294.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-03-25)