

论著·临床研究

鼻咽癌患者治疗前血脂水平的初步研究*

黎 华¹, 朱松山^{2#}, 殷 君^{3△}, 苏航就⁴

(1. 广西壮族自治区江滨医院检验科, 广西 南宁 530012; 2. 广东医科大学东莞市第一附属医院/广东省医学分子诊断重点实验室/东莞市分子免疫与细胞治疗重点实验室/广东医科大学医学技术学院, 广东 东莞 523710; 3. 广西医科大学第二附属医院移植医学研究所/广西器官移植临床医学研究中心/广西器官捐献与移植研究重点实验室, 广西 南宁 530007; 4. 广西壮族自治区人民医院检验科, 广西 南宁 530000)

[摘要] **目的** 探讨鼻咽癌患者治疗前血脂水平的变化, 并探索是否可以作为预测鼻咽癌的指标。 **方法** 选取广西壮族自治区人民医院 2013—2022 年病理确诊并资料齐全的 131 例鼻咽癌患者作为鼻咽癌组, 对照组为随机选取的 119 名健康体检人员, 检测鼻咽癌患者治疗前的血脂参数总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB) 及脂蛋白 a[Lp(a)]值并进行统计学分析。 **结果** 鼻咽癌组所有血脂参数与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.0001$)。M 分期组间比较, 其中 TC、LDL-C、ApoB 差异有统计学意义($P < 0.01$)。受试者操作特征(ROC)曲线的结果显示, TC、HDL-C、ApoA1、Lp(a)、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 ApoA1/ApoB 的曲线下面积(AUC) > 0.7 , 其中 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 ApoA1/ApoB 3 个指标的 AUC 最大, 分别为 0.82、0.77、0.75, 灵敏度分别为 0.70、0.70、0.65, 特异度分别为 0.88、0.82、0.78, cut-off 值分别为 > 3.97 、 > 2.50 、 < 1.24 。 **结论** 鼻咽癌患者治疗前的 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA1、ApoB 及 Lp(a)水平即发生异常。在 M 分期中发现鼻咽癌有远处转移组的 TC、LDL-C、ApoB 相比无远处转移组明显升高。TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 ApoA1/ApoB 血脂比值参数可以作为预测鼻咽癌发生的指标, 灵敏度和特异度均较好。

[关键词] 鼻咽癌; 血脂; 诊断; 灵敏度; 特异度

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.007

中图法分类号:R446

文章编号:1009-5519(2024)19-3276-05

文献标识码:A

A preliminary study of pre-treatment lipid levels in patients with nasopharyngeal carcinoma*

LI Hua¹, ZHU Songshan^{2#}, YIN Jun^{3△}, SU Hangjiu⁴

(1. Department of Laboratory Medicine, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530012, China; 2. The First Dongguan Affiliated Hospital, Guangdong Medical University/Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics/Dongguan Key Laboratory of Molecular Immunology and Cell Therapy/School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523710, China; 3. Institute of Transplantation Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/Guangxi Clinical Research Center for Organ Transplantation/Guangxi Key Laboratory of Organ Donation and Transplantation, Nanning, Guangxi 530007, China; 4. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate changes in pre-treatment lipid levels in patients with nasopharyngeal carcinoma and to explore whether they can be used as predictors of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 131 nasopharyngeal cancer patients with pathologically confirmed diagnosis and complete data from 2013—2022 in the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region were selected as the nasopharyngeal cancer group, and the control group consisted of 119 randomly selected health checkups, and the lipid parameters of nasopharyngeal cancer patients prior to treatment were detected, including total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB) and lipoprotein a[Lp(a)] values were

* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210444、Z-A20240215、Z-A20230226)。

作者简介:黎华(1983—),本科,副主任技师,主要从事医学检验方面的研究。 # 共同第一作者。 △ 通信作者, E-mail: miriam_yinjun

measured and statistically analyzed. **Results** All lipid parameters in the nasopharyngeal cancer group were statistically significant when compared to the control group ($P<0.0001$). Comparison between M staging groups, in which the differences in TC, LDL-C, and ApoB were statistically significant ($P<0.01$). The results of the subjects' operating characteristic (ROC) curves showed that the area under the curve (AUC) of TC, HDL-C, ApoA1, Lp(a), TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C and ApoA1/ApoB were >0.7 . Among them, the AUC of TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, and ApoA1/ApoB were the highest, at 0.82, 0.77, 0.75, with sensitivity of 0.70, 0.70, 0.65, specificity of 0.88, 0.82, 0.78, and cut-off values of $>3.97, >2.50, <1.24$, respectively. **Conclusion** Abnormalities in TC, TG, LDL-C, HDL-C, ApoA1, ApoB, and Lp(a) levels are found in nasopharyngeal cancer patients before treatment. TC, LDL-C and ApoB are found to be significantly higher in the group with distant metastases compare with the group without distant metastases in M staging. TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C and ApoA1/ApoB lipid ratio parameters can be used as predictors of nasopharyngeal carcinoma development with good sensitivity and specificity.

[Key words] Nnasopharyngeal carcinoma; Lipids; Diagnosis; Sensitivity; Specificity

鼻咽癌是一种高度恶性的肿瘤,具有非常独特的地理分布规律,近 70% 的新发病例发生在东亚和东南亚。中国东南部的一些省份,广东、广西、湖南、海南和福建地区的发病率较高,部分地区男性鼻咽癌发病率已经达到了 27.2 例/10 万^[1]。目前临床治疗鼻咽癌主要以放射治疗为主,由于鼻咽癌发病部位隐蔽,早期临床症状不明显,给后期的治疗带来困难^[2]。血浆 EB 病毒(EBV)DNA 检测已被用于鼻咽癌的人群筛查、病情监测、治疗效果评估和预后评估,但特异度较低^[3]。作者前期发现早期鼻咽癌患者的各项血脂参数发生异常,因此本研究主要探讨各项血脂参数作为鼻咽癌早期诊断指标的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013—2022 年在广西壮族自治区人民医院就诊的通过病理学确诊的 131 例鼻咽癌患者。所有病例通过 TNM 分期系统进行临床分期,分期标准参照国际抗癌联盟/美国癌症联合会(UICC/AJCC)发布的第八版临床分期,根据 TNM 临床分期和 5 年生存期大于 60% 的标准将 TNM I 期和 II 期划分为早期,将 TNM III 期和 IV 期划分为晚期。对照组为随机选择的 119 名健康体检人员。排除所有过度肥胖、血液疾病、严重外伤、严重肝肾功能损伤,以及其他肿瘤的患者。纳入近 3 个月内没有服用影响血脂功能的药物。本研究已经通过广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会的批准(伦理-KY-LW-2010-001)。

1.2 样本与仪器 所有血液标本均为空腹采集的自

然凝固血,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清进行检测,所有标本由 Roche Diagnostics GmbH 全自动化学发光免疫分析仪(型号:cobas c 702)进行血脂参数的检测。

1.3 统计学处理 所有数据经过 GraphPad Prism 8 进行统计学分析。分类变量分析采用 Fisher's 确切检验,数值变量分析采用 t 检验或 Welch's t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用受试者操作特征(ROC)曲线检测各参数诊断鼻咽癌的灵敏度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在 131 例鼻咽癌患者中男 96 例,女 35 例;对照组中男 90 例,女 29 例。鼻咽癌组中最大年龄 81 岁,最小 25 岁,平均(50.39 $\pm$ 10.96)岁;对照组中最大年龄 67 岁,最小 23 岁,平均(47.27 $\pm$ 8.69)岁。2 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。鼻咽癌组与对照组所有血脂参数比较,差异均有统计学意义($P<0.0001$),见表 1。M 分期中无远处转移组 TC、LDL-C、ApoB 与远处转移组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。ROC 曲线结果显示,TC、HDL-C、ApoA1、Lp(a)、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 ApoA1/ApoB 的曲线下面积(AUC) >0.7 ,其中 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 ApoA1/ApoB 3 个参数的 AUC 最大,分别为 0.82、0.77、0.75,特异度分别为 0.88、0.82、0.78,灵敏度分别为 0.70、0.70、0.65,cut-off 值分别为 $>3.97, >2.50, <1.24$ 。见图 1 及表 3。

表 1 鼻咽癌组与对照组血脂参数比较($\bar{x} \pm s$)

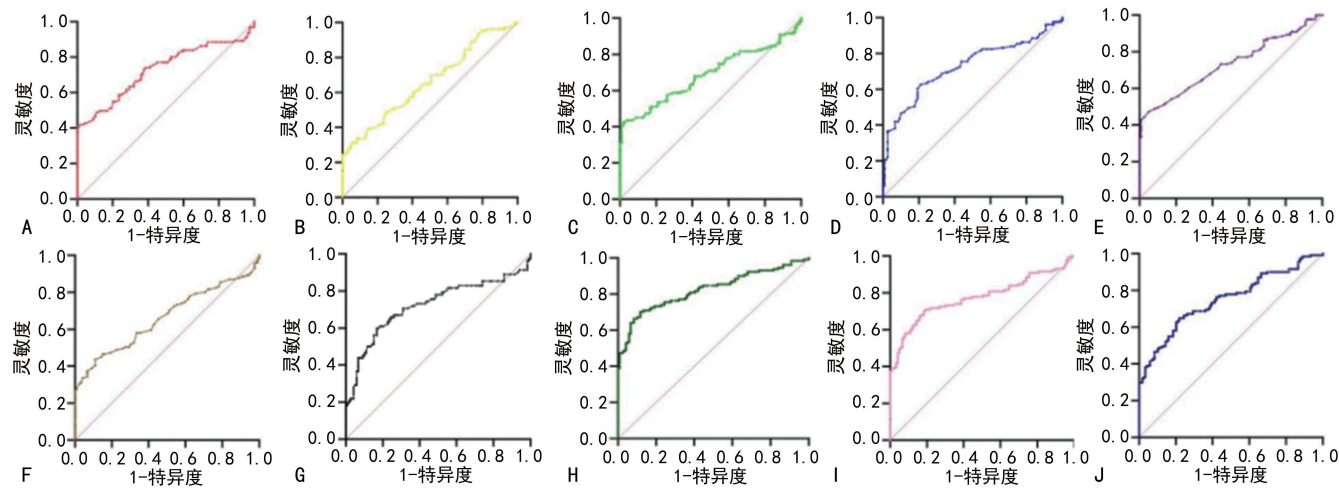
组别	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)	Lp(a) (mg/L)
对照组	119	4.35 $\pm$ 0.49	1.02 $\pm$ 0.32	2.81 $\pm$ 0.38	1.33 $\pm$ 0.19	1.27 $\pm$ 0.18	0.87 $\pm$ 0.14	79.20 $\pm$ 56.88
鼻咽癌组	131	5.05 $\pm$ 1.04	1.46 $\pm$ 0.87	3.28 $\pm$ 0.81	1.16 $\pm$ 0.27	1.11 $\pm$ 0.21	1.01 $\pm$ 0.27	220.10 $\pm$ 247.00
<i>t</i>	—	6.914	5.463	5.985	6.014	6.158	5.430	5.074
<i>P</i>	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

注:—表示无此项。

表 2 鼻咽癌 TNM 及临床分期各组血脂参数比较($\bar{x}\pm s$)

分期	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ApoA1 (g/L)	ApoB (g/L)	Lp(a) (mg/L)
T 分期								
T _{1~2}	46	5.16±0.86	1.60±0.96	3.37±0.67	1.14±0.25	1.12±0.22	1.03±0.27	163.90±141.60
T _{3~4}	85	4.99±1.12	1.39±0.81	3.24±0.87	1.17±0.28	1.11±0.20	1.00±0.28	243.30±276.90
<i>t</i>	—	0.93	1.31	0.86	0.59	0.10	0.63	1.71
<i>P</i>	—	0.36	0.19	0.39	0.56	0.92	0.53	0.09
N 分期								
N _{0~1}	27	5.27±1.04	1.50±0.75	3.42±0.88	1.19±0.25	1.16±0.16	1.07±0.32	309.20±339.00
N _{2~3}	104	5.00±1.03	1.45±0.89	3.25±0.78	1.15±0.28	1.10±0.22	1.00±0.26	203.30±224.90
<i>t</i>	—	1.21	0.25	1.01	0.65	1.34	1.23	1.43
<i>P</i>	—	0.23	0.8	0.31	0.52	0.18	0.22	0.16
M 分期								
无远处转移	123	4.98±1.02	1.46±0.88	3.24±0.79	1.15±0.26	1.11±0.20	1.00±0.27	—
远处转移	8	5.96±0.90	1.58±0.51	4.03±0.65	1.22±0.43	1.21±0.28	1.28±0.19	—
<i>t</i>	—	2.64	0.41	2.78	0.72	1.39	2.92	—
<i>P</i>	—	<0.01	0.68	0.01	0.47	0.17	<0.01	—
临床分期								
早期	13	5.08±0.78	1.49±0.80	3.27±0.71	1.17±0.22	1.16±0.19	1.04±0.30	—
晚期	118	5.05±1.06	1.46±0.88	3.29±0.82	1.16±0.28	1.11±0.21	1.01±0.27	—
<i>t</i>	—	0.11	0.11	0.08	0.13	0.76	0.37	—
<i>P</i>	—	0.91	0.91	0.94	0.90	0.45	0.71	—

注：—表示无此项。



A. TC; B. TG; C. LDL-C; D. HDL-C; E. ApoA1; F. ApoB; G. Lp(a); H. TC/HDL-C; I. LDL-C/HDL-C; J. ApoA1/ApoB.

图 1 血脂参数预测鼻咽癌发生的 ROC 曲线图

表 3 血脂参数预测鼻咽癌发生的预测价值

预测参数	AUC(95%可信区间)	灵敏度	特异度	约登指数	cut-off 值
TC	0.73(0.67~0.79) ^a	0.40	1.00	0.40	>5.23
TG	0.67(0.59~0.73) ^a	0.31	0.95	0.25	>1.55
LDL-C	0.69(0.62~0.76) ^a	0.42	0.98	0.40	>3.41
HDL-C	0.73(0.66~0.79) ^a	0.63	0.79	0.42	<1.19
ApoA1	0.73(0.67~0.79) ^a	0.47	0.95	0.42	<1.07
ApoB	0.66(0.59~0.73) ^a	0.44	0.89	0.33	>1.04

续表 3 血脂参数预测鼻咽癌发生的预测价值

预测参数	AUC(95%可信区间)	灵敏度	特异度	约登指数	cut-off 值
Lp(a)	0.72(0.64~0.80) ^a	0.60	0.83	0.43	>114.50
TC/HDL-C	0.82(0.77~0.88) ^a	0.70	0.88	0.58	>3.97
LDL-C/HDL-C	0.77(0.71~0.83) ^a	0.70	0.82	0.52	>2.50
ApoA1/ApoB	0.75(0.69~0.81) ^a	0.65	0.78	0.43	<1.24

注：^a 表示 $P<0.001$ 。

3 讨 论

本研究收集了治疗前鼻咽癌患者的 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA1、ApoB 及 Lp(a) 数据进行分析。在临床上血脂参数的检查主要反映了机体血脂代谢水平,对预防高血脂、高血糖、心脑血管疾病等慢性疾病具有重要意义^[4]。TC、TG、LDL-C、ApoB 及 Lp(a) 的升高均增加动脉粥样硬化和血栓形成的危险性,其浓度增加是动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素^[5-6]。HDL-C 被认为是“好胆固醇”,因为其能将蓄积在组织中的游离胆固醇运送到肝,降低组织中胆固醇的沉积,起到抗动脉粥样硬化作用。所以 HDL-C 水平低的个体患冠心病的危险性增加,其水平高者患冠心病的可能性小。ApoA1 可以代表 HDL 水平,与 HDL-C 呈明显正相关^[7-8]。在机体合成代谢过程中糖脂和磷脂(分为磷酸甘油酯和鞘脂)及胆固醇共同作为生物膜合成的主要成分。此外,脂质还能储存能量,是细胞新陈代谢的关键,也是许多细胞功能的重要信号源。胆固醇也是合成脂溶性维生素和类固醇激素的底物^[9-10]。已有文献表明,在癌细胞的生成过程中,脂质代谢通常会发生巨大改变,癌细胞中脂质代谢升高的主要原理是质膜合成和能量产生需要利用脂质、低密度和极低密度脂蛋白为癌细胞提供脂质^[11-12]。综上所述,鼻咽癌患者的血脂水平升高与癌症的生成和生长过程密切关系。

相关文献研究表明,有部分血脂参数对鼻咽癌患者的预后具有预测价值。在接受放化疗的局部晚期鼻咽癌患者中,发现治疗前血清 HDL-C 水平是一个独立的预后因素,但血清 TC、TG 及 LDL-C 水平与鼻咽癌患者预后没有发现明显的相关性^[13]。在用抗-PD-1 治疗 R/M 鼻咽癌患者时,应将 ApoA1 的早期变化视为一个有用的标记,进一步的多变量分析表明,只有 ApoA1 的早期变化才能独立预测无恶化存活期^[14]。还有文献表明,TG 和 TC 是男性鼻咽癌患者发生眼部转移的潜在风险因素^[15]。但是鲜见治疗前鼻咽癌血脂参数预测鼻咽癌发生发展的研究,本研究通过分析发现,治疗前鼻咽癌患者的血脂参数与健康人相比,差异有统计学意义($P<0.0001$),说明鼻咽癌患者的血脂代谢发生了异常。在 M 分期组中发现鼻咽癌有远处转移和无远处转移组的 TC、LDL-C、ApoB

参数差异有统计学意义($P<0.01$),但是由于发生远处转移的病例数较少,对数据的准确性有一定的影响。

为了分析各个血脂参数对鼻咽癌发生的预测价值,本研究采用了计算 AUC 来评估预测价值,一般 $AUC>0.7$ 具有较好的预测值,然后计算约登指数,约登指数=灵敏度+特异度-1,约登指数最大值对应的就是 cut-off 值^[16]。表 3 中分析了各个血脂参数在预测鼻咽癌发生的预测价值,发现只有 TC、HDL-C、ApoA1 和 Lp(a) 的 $AUC>0.7$,这 4 个血脂参数可以作为预测鼻咽癌发生的指标,cut-off 值分别为 >5.23、<1.19、<1.07、>114.50,各个指标的特异度较好,但是灵敏度欠佳。

作者进一步分析了各个血脂参数比值的预测价值,发现 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 ApoA1/ApoB 对预测鼻咽癌发生有更高的价值,3 个比值参数的 AUC 均超过单个血脂参数的 AUC,其中最高的是 TC/HDL-C,其 AUC 为 0.82,灵敏度为 0.70,特异度为 0.88。

综上所述,鼻咽癌患者治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA1、ApoB 及 Lp(a) 水平即发生异常。在 M 分期中发现鼻咽癌有远处转移组的 TC、LDL-C、ApoB 相比无远处转移组明显升高。TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 和 ApoA1/ApoB 血脂比值参数可以作为预测鼻咽癌发生的指标,灵敏度和特异度均较好。

参考文献

[1] CAO S M,SIMONS M J,QIAN C N. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China[J]. Chin J Cancer,2011,30(2): 114-119.

[2] CHEN Y P,CHAN A T C,LE Q T,et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet,2019,394(10192):64-80.

[3] TREVISIOL C,GION M,VAONA A,et al. The appropriate use of circulating EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma: Comprehensive clinical practice guidelines evaluation[J]. Oral

Oncol, 2021, 114:105128.

[4] LI Z, YANG R, XU G, et al. Serum lipid concentrations and prevalence of dyslipidemia in a large professional population in Beijing[J]. Clin Chem, 2005, 51(1):144-150.

[5] LAMPASAS S, XENOU M, OIKONOMOU E, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: From pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. Molecules, 2023, 28(3):969.

[6] SNIDERMAN A, LANGLOIS M, COBBAERT C. Update on apolipoprotein B[J]. Curr Opin Lipidol, 2021, 32(4):226-230.

[7] LI T, YUAN D, WANG P, et al. Associations of lipid measures with total occlusion in patients with established coronary artery disease: A cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1):118.

[8] YANAI H, ADACHI H, HAKOSHIMA M, et al. Atherogenic lipoproteins for the statin residual cardiovascular disease risk[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):13499.

[9] LUO J, YANG H, SONG B L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4):225-245.

[10] BROADFIELD L A, PANE A A, TALEBI A, et al. Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms[J]. Dev Cell, 2021, 56(10):1363-1393.

[11] GUAN X, LIU Z, ZHAO Z, et al. Emerging roles of low-density lipoprotein in the development and treatment of breast cancer[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1):137.

[12] LUPIEN L E, BLOCH K, DEHAIRS J, et al. Endocytosis of very low-density lipoproteins: An unexpected mechanism for lipid acquisition by breast cancer cells[J]. J Lipid Res, 2020, 61(2):205-218.

[13] WANG C T, CHEN M Y, GUO X, et al. Association between pretreatment serum high-density lipoprotein cholesterol and treatment outcomes in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy: Findings from a randomised trial[J]. J Cancer, 2019, 10(16):3618-3123.

[14] XIAO B J, SIMA X X, CHEN G, et al. Predictive and prognostic role of early apolipoprotein A-I alteration in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma patients treated with anti-PD-1 therapy [J]. Cancer Med, 2023, 12(16):16918-16928.

[15] XIE Z, SHAO Y. The predictive value of serum lipids for eye metastases in male nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6):BSR20201082.

[16] NAHM F S. Receiver operating characteristic curve: Overview and practical use for clinicians [J]. Korean J Anesthesiol, 2022, 75(1):25-36.

(收稿日期: 2024-02-22 修回日期: 2024-08-04)

(上接第 3275 页)

[10] NCCLS. establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved guideline CLSI Document C28-A3c [S]. Wayne PAUSA: NCCLS, 2008.

[11] LIABAKK N B, WAAGE A, LIEN E, et al. Cytokine bioassays[J]. Meth Molec Med, 2001, 67:487-497.

[12] 肖昌彬, 孔维军, 刘秋桃, 等. 流式微球技术在小分子物质高通量快速检测中的应用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18):3515-3523.

[13] ZHANG B Y, XIAO G, MAO Y Q, et al. Cytometry multiplex bead antibody array [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2237:83-92.

[14] MONCUNILL G, CAMPO J J, DOBAÑO C. Quantification of multiple cytokines and chemokines using cytometric bead arrays [J]. Methods Mol Biol, 2014, 1172:65-86.

[15] VASSAULT A, HULIN A, CHAPUZET E, et al. Verification/validation of the performances of analytical method[J]. Ann Biol Clin(Paris), 2010, 68:247-294.

[16] 谢文文. 两种血清铁检测试剂盒性能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(17):2473-2475.

(收稿日期: 2024-03-20 修回日期: 2024-08-03)