

血浆氧化型低密度脂蛋白检测在肾细胞癌诊治中的临床意义

陈祝俊,张拥黎,卢仁泉,秦晓健,郭林
(复旦大学附属肿瘤医院,复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032)

摘要: [目的] 评估血浆氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 检测在肾细胞癌诊疗中的临床意义。[方法] 使用 ELISA 方法测定血浆 ox-LDL 浓度,研究对象包括 84 例来自复旦大学附属肿瘤医院的肾细胞癌患者以及对照人群(40 名体检健康者)。[结果] 肾细胞癌组血浆 ox-LDL 含量为 9.28(7.93, 10.93)ng/ml,显著高于健康人群血浆 ox-LDL 含量 7.23(6.43, 8.00) ng/ml ($P < 0.05$)。肾细胞癌患者手术治疗后血浆 ox-LDL 水平较术前有所下降。血浆 ox-LDL 与肿瘤大小相关;而恶性程度高的患者血浆 ox-LDL 较高。[结论] 肾细胞癌患者血浆 ox-LDL 水平较健康者高,且 ox-LDL 水平与肿瘤大小和恶性程度密切相关。

关键词: 肾细胞癌;氧化型低密度脂蛋白;酶联免疫吸附试验

中图分类号:R737.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)05-0400-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.05.A016

The Clinical Value of Plasma Oxidized Low-density Lipoprotein in Renal Cell Carcinoma

CHEN Zhu-jun, ZHANG Yong-li, LU Ren-quan, et al.

(Fudan University Shanghai Cancer Center, Oncology Department, Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200032, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the significance of Plasma Oxidized Low-density Lipoprotein (ox-LDL) in renal cell carcinoma. [Methods] Plasma ox-LDL in 84 patients with renal cell carcinoma from Fudan University Shanghai Cancer Center and 40 samples from normal individuals as controls were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. [Results] Plasma ox-LDL in renal cell carcinoma group [9.28(7.93, 10.93)ng/ml] was higher than that in healthy control group [7.23(6.43, 8.00) ng/ml] ($P < 0.05$). Plasma ox-LDL level of renal cell carcinoma decreased after surgery, and it correlated with tumor volume in patients with renal cell carcinoma. The level of plasma ox-LDL was elevated with the progression of renal cell carcinoma. [Conclusion] Plasma ox-LDL level in patient with renal cell carcinoma was at a higher level. Furthermore, the ox-LDL level is correlated with tumor volume and tumor malignancy.

Key words: renal cell carcinoma; oxidized low-density lipoprotein; enzyme-linked immunosorbent assay

肾细胞癌是泌尿系统中恶性度较高的肿瘤,是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤,占肾恶性肿瘤的 80%~90%。肾细胞癌在我国泌尿生殖系统肿瘤中占第 2 位,仅次于膀胱肿瘤,占成人恶性肿瘤的 2%~3%、小儿恶性肿瘤的 20% 左右。近年来我国肾细胞癌发病率呈逐年上升趋势^[1],对肾细胞癌

的病因探讨应引起重视。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)是由低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)在氧自由基作用下演变而成,具有促巨噬泡沫细胞形成作用,可造成动脉血管壁细胞的刺激和损伤。ox-LDL 作为脂肪代谢中的重要环节,多年来作为动脉粥样硬化等脂代谢相关疾病指标被深入研究。然而,最新有研究发现,ox-LDL 与某些肿瘤之间具有一定的相关性;另外,血脂水平与肾细胞癌的发生发展有关^[2];脂代谢

收稿日期:2015-08-11;修回日期:2016-01-19

基金项目:国家自然科学基金(81572552);上海市浦江人才计划项目(14PJJD010)

通讯作者:郭林, E-mail: guolin500@hotmail.com

紊乱可能是肾细胞癌的危险因素;而 ox-LDL 又是脂代谢中重要的相关物质。因此,血浆 ox-LDL 水平极可能与肾细胞癌的发生发展有相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2013 年 12 月至 2014 年 9 月间复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科收治的肾细胞癌患者共 84 例,其中肾透明细胞癌 60 例,肾嫌色细胞癌 6 例,Xp11.2 易位/*TFE3* 基因融合相关性肾癌 4 例,其他 14 例;采用国际抗癌协会 TNM 法对所有肾细胞癌患者进行临床分期(Table 1)。病理 Furrhman 分级情况为 1 级 3 例、2 级 28 例、3 级 20 例、4 级 4 例。同时收集其中 22 例肾细胞癌患者手术前后的血浆标本测定血浆 ox-LDL 水平,进行比较分析。40 例健康对照来自肿瘤医院体检中心。肾细胞癌组与健康对照组年龄、性别等无显著性差异。

1.2 方法

标本为静脉全血 2ml,所有患者标本采集于治疗前,跟踪标本采集于手术治疗 3d 后。全血置于 EDTA-K2 抗凝管中,2000r/min 离心 10min,分离出血浆。检测试剂使用 EIAab 公司生产的 ox-LDL ELISA 试剂盒。所有检测样本均由 PBS 进行 4 倍稀释后,根据试剂说明测定,再进行数据统计分析。

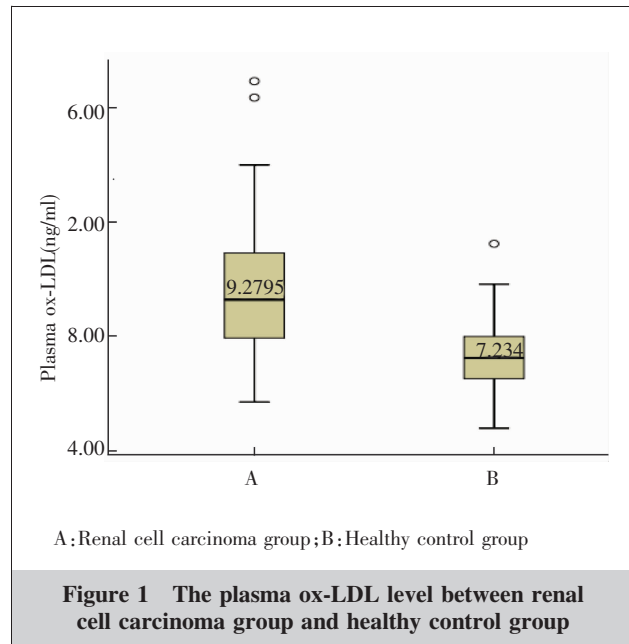
1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理,所有数据用中位数(四分位间距表示);组间比较采用非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾细胞癌组与健康对照组血浆 ox-LDL 比较

肾细胞癌组共 84 例,血浆 ox-LDL 含量 9.28 (7.93,10.93) ng/ml,显著性高于 40 例健康对照组血浆 ox-LDL 水平 7.23(6.43,8.00) ng/ml ($P<0.01$) (Figure 1)。其中,透明细胞癌组 9.49 (8.00,



10.79) ng/ml,与健康对照组差异有显著性。嫌色细胞癌组为 10.98 (7.28,13.90) ng/ml,Xp11.2 易位/*TFE3* 基因融合相关性肾细胞癌为 10.19(7.18,12.53) ng/ml(Table 1)。

2.2 肾细胞癌患者治疗前后血浆 ox-LDL 水平比较

22 例肾细胞癌患者治疗前患者血浆 ox-LDL 水平为 10.09 (8.11,12.40)ng/ml;手术后明显下降,为 9.22(7.84,11.09)ng/ml ($P<0.05$)。

2.3 肿瘤大小与血浆 ox-LDL 相关性

在 71 例肾细胞癌患者中,血浆 ox-LDL 浓度 9.50 (7.99,10.99) ng/ml 与患者体内肿瘤大小 4 (3,5.5)cm 具有相关性 ($P=0.018$)。

2.4 透明细胞癌 Furrhman 分级与血浆 ox-LDL 的关系

本研究中 Furrhman 分级为 2 级者 28 例,血浆 ox-LDL 为 8.61(7.52,10.29) ng/ml;而 Furrhman 分级为 3 级共 20 例,ox-LDL 为 9.52 (8.45,11.00) ng/ml。分级较高者具有较高的血浆 ox-LDL 浓度 ($P<0.05$) (Figure 2)。

Table 1 Comparison of plasma ox-LDL level between different groups

Group	Disease	n	Age(years)	Plasma ox-LDL(ng/ml)
1	Healthy control	40	50.79±12.89	7.23(6.43,8.00)
2 ^a	Renal cell carcinoma group	84	51.42±13.09	9.28(7.93,10.93)
3	Clear cell carcinoma group	60	—	9.49(8.00,10.79)
4	Chromophobe cell carcinoma group	6	—	10.98(7.28,13.90)
5	<i>TFE3</i> translocation renal cell carcinoma group	4	—	10.19(7.18,12.53)

a. Compared with Healthy control group, plasma ox-LDL level is significant higher, $P<0.001$.

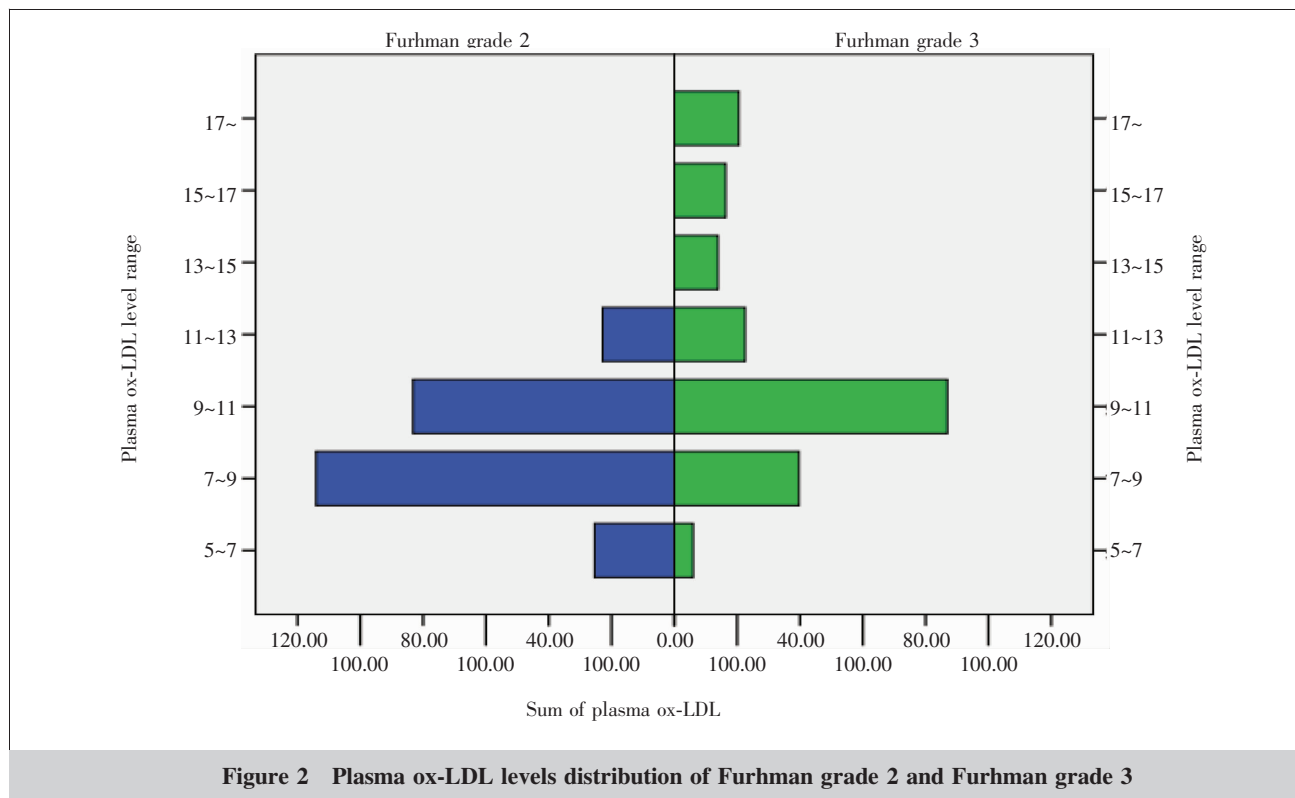


Figure 2 Plasma ox-LDL levels distribution of Furhman grade 2 and Furhman grade 3

3 讨论

氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)是经由低密度脂蛋白氧化修饰后产生,能对血管细胞产生刺激,是独立的动脉粥样硬化危险因素。其对血管细胞具有双重效应,既有强烈的促细胞生长效应,又可诱导细胞发生凋亡。同时,也有研究证明 ox-LDL 与肿瘤形成发展有潜在关联。国外研究认为,高浓度的血浆 ox-LDL 与结肠癌^[3]、卵巢癌与乳腺癌的发病风险有关^[4]。最新报道发现前列腺恶性肿瘤患者血浆中的 ox-LDL 较正常对照组高,而肿瘤转移患者具有更高血浆 ox-LDL 浓度^[5]。

目前在临床上,肾细胞癌发病率呈逐年上升趋势,肾细胞癌又缺乏特异的生物学标志物。目前需要有效的肾细胞癌生物学标志物来提高诊断水平、监测治疗。本研究重点分析 ox-LDL 在肾细胞癌诊断治疗中的检测意义。ox-LDL 是转移性前列腺癌的生物学标志物^[5],同时也是慢性胰腺炎患者诱发胰腺癌的高危因素^[6]。本研究发现在肾细胞癌血浆 ox-LDL 水平高于健康对照组,该结果与 Ioannis Delimaris 的研究中乳腺癌、卵巢癌患者血浆 ox-LDL 水

平高于健康对照组相似,而 Koji Suzuki 的结肠癌研究中也发现,血浆 ox-LDL 水平与肿瘤侵袭性及其恶性程度相关:转移性的前列腺癌患者血浆 ox-LDL 较未转移患者高,Gleason 评分较高患者血浆 ox-LDL 水平也较高。我们的研究也发现:当肾细胞癌肿瘤大小较大或恶性程度较高时,血浆 ox-LDL 表达水平呈现相对更高的状态,支持了在肾细胞癌中血浆 ox-LDL 水平同样可提示肿瘤恶性程度的高低。同时,研究发现患者经过手术治疗后血浆 ox-LDL 明显下降,提示该指标可能在肾细胞癌的治疗监测中也具有临床检测意义。

上述研究发现可能与 ox-LDL 是机体中氧化代谢重要产物有关;提示该指标能够直接作用于其受体 OLR1;其次,研究认为外源性的 ox-LDL 能够增加细胞 P27、c-Myc、 β -catenin 和 caspase-3 水平^[5]。上述蛋白均是肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡信号通路中的相关蛋白。同时,学者已经证实 ox-LDL 可通过激活细胞循环来启动细胞增殖而不干扰细胞凋亡。诸多研究都证明了 ox-LDL 对于细胞增殖、迁移与凋亡具有作用,故应考虑为血浆 ox-LDL 在肾细胞癌中可

见升高的原因。

血浆 ox-LDL 的检测目前在临床上并未广泛开展,本研究通过对 84 例肾细胞癌患者血浆 ox-LDL 浓度水平进行检测和分析,初步表明血浆 ox-LDL 作为一个新的肾细胞癌肿瘤标志物在诊断及治疗方面所具有的应用价值。本实验中肾细胞癌患者数量有限,为了进一步验证该指标的临床使用价值,并研究该指标在肾细胞癌中的作用机制,需要更深入的相关研究。

参考文献:

- [1] Yu LP,Zhang CF,Hao YC,et al. Analysis of the association between metabolic factors and risk of renal cell carcinoma[J]. Chin J Urol,2013,34(3):179-183. [于路平,张春芳,郝一昌. 代谢相关因素与肾癌发病风险的相关性研究[J]. 中国泌尿外科杂志,2013,34(3):179-183.]
- [2] Zhang T,Ouyang XP,He PP,et al. The relationship between renal cell carcinoma and plasma lipoprotein [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine,2013,12(23):1916-1918. [张涛,欧阳新平,何平平,等. 肾癌与血浆脂代谢指标水平相关性分析 [J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(23):1916-1918.]
- [3] Suzuki K,Ito Y,Wakai K,et al. Serum oxidized low-density lipoprotein levels and risk of colorectal cancer;a case-control study nested in the japan collaborative cohort study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2004,13(11):1781-1787.
- [4] Delimaris I,Faviou E,Antonakos G,et al. Oxidized LDL, serum oxidizability and serum lipid levels in patients with breast or ovarian cancer [J]. Clin Biochem,2007, 40(15):1129-1134.
- [5] Fangning Wan,Xiaojian Qin,Guiming Zhang,et al. Oxidized low-density lipoprotein is associated with advanced-stage prostate cancer[J]. Tumor Biol,2015,36(5):3573-3582.
- [6] Kodydkova J,Vavrova L,Stankova B,et al. Antioxidant status and oxidative stress markers in pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. Pancreas,2013,42(4):614-621.

《中国肿瘤》《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。中国科技核心期刊
地址:浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022) 咨询电话和传真:0571-88122280