

血清血脂水平与Ⅳ期非小细胞肺癌患者生存预后的相关性

徐力立, 骆莹滨, 吴建春, 张 博, 郭 鹏, 李 雁

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘 要: [目的] 评估Ⅳ期 NSCLC 患者血清血脂水平与预后的关系, 寻找Ⅳ期 NSCLC 预后的潜在因子。[方法] 回顾性分析 239 例Ⅳ期 NSCLC 患者的临床资料, 收集治疗前血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平。无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 是主要结局指标。用 X-tile 软件确定各个指标的最佳截断值, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 风险比例模型分析。[结果] 与血脂低水平组相比, TC 高值组 ($TC \geq 5.02$ mmol/L) 具有更好的 PFS ($P=0.021$) 和 OS ($P=0.001$)。TG 高值组 ($TG \geq 0.97$ mmol/L) 具有更好的 OS ($P=0.024$)。HDL-C 高值组 ($HDL-C \geq 1.19$ mmol/L) 具有更好的 PFS ($P<0.001$) 和 OS ($P=0.024$)。LDL-C 高值组 ($LDL-C \geq 3.27$ mmol/L) 具有更好的 OS ($P=0.006$)。Cox 多因素回归分析表明, HDL-C 是影响Ⅳ期 NSCLC 患者 PFS ($P=0.012$) 和 OS ($P=0.030$) 的独立预后因素。[结论] 治疗前血清 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平可能是Ⅳ期 NSCLC 患者的重要预后因素。

关键词: 非小细胞肺癌; 总胆固醇; 甘油三酯; 高密度脂蛋白胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; 预后
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)11-0939-07
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.11.B008

Correlation Between Serum Lipid Level and Prognosis of Patient of Non-small Cell Lung Cancer Stage IV

XU Li-li, LUO Ying-bin, WU Jian-chun, ZHANG Bo, GUO Peng, LI Yan

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between pretreatment serum lipid levels and prognosis in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] The clinical data and blood lipids levels, including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of 239 patients with stage IV NSCLC were retrospectively analyzed. The progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients were calculated. The best cut-off value was determined by X-tile tool. For survival analysis, Kaplan-Meier method and Cox regression analysis were also used. [Results] Compared with patients with low lipid levels, patients with high TC levels (≥ 5.02 mmol/L) had better PFS ($P=0.021$) and OS ($P=0.001$), patients with high TG levels (≥ 0.97 mmol/L) had better OS ($P=0.024$), patients with high HDL-C levels (≥ 1.19 mmol/L) had better PFS ($P<0.001$) and OS ($P=0.024$), patients with high LDL-C levels (≥ 3.27 mmol/L) had better OS ($P=0.006$). Multivariate Cox regression analysis showed that HDL-C was an independent prognostic factor of PFS ($P=0.012$) and OS ($P=0.030$) in patients with stage IV NSCLC. [Conclusion] The pretreatment serum lipid levels including TC, TG, HDL-C and LDL-C can be significant prognostic factors for stage IV NSCLC.

Subject words: non-small cell lung cancer; total cholesterol; triglyceride; high density lipoprotein cholesterol; low density lipoprotein cholesterol; prognosis

近年来血清代谢组学被证实与肿瘤的发生发展

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973795); 上海申康医院发展中心临床三年行动计划 (SHDC2020CR4052); 上海市浦江人才计划 (2020PJD057); 上海中医药大学预算内项目 (2019LK094)

通信作者: 李雁, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士; 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科, 上海市静安区芷江中路 274 号 (200071); E-mail: yan.xiaotian@shutcm.edu.cn

收稿日期: 2021-05-20; **修回日期:** 2021-06-28

密切相关^[1-2]。Sung 等^[3]总结发现, 血脂与乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肺癌等 13 种癌症的预后存在因果关系。Lin 等^[4]对血脂水平与肺癌风险进行的一项 meta 分析表明, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 与肺癌风险之间呈负相关 ($RR=0.89, 95\%CI: 0.83 \sim 0.94$)。Ahn 等^[5]发现较高的高密度脂蛋白胆固醇 (high den-

sity lipoprotein cholesterol, HDL-C) 与降低肺癌的发病风险有关。一项Ⅲ期临床研究结果^[6]显示,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者在接受安罗替尼治疗后,血清甘油三酯(triglyceride, TG)、TC 及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)较安慰剂组明显升高,且此类发生高脂血症的患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)均显著性优于安慰剂组($P < 0.05$),但是治疗前血清血脂水平与Ⅳ期 NSCLC 预后之间的相关性尚不清楚。因此,本研究旨在分析 NSCLC 患者治疗前的血脂水平与预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年 1 月至 2020 年 12 月期间在上海中医药大学附属市中医医院就诊的Ⅳ期 NSCLC 患者 239 例。纳入标准:①初次接受诊治的患者,通过组织病理学或细胞学确诊为 NSCLC;②患者的治疗前实验室检验数据来源于同一检测仪器;③东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分 0~3 分;④无精神、神经、免疫系统及其他重大慢性疾病病史;⑤病例资料相对完整。排除标准:①合并其他原发的恶性肿瘤;②既往有粒子植入史;③治疗期间服用降脂药物或皮质类固醇;④随访数据不完整。

1.2 资料收集

通过检索病历构建肺癌临床数据库,包括住院号(或门诊号)、年龄、性别、吸烟史、饮酒史、家族史、病理类型、肿瘤分期和病理性肿瘤原发灶-淋巴结-转移灶(pathological tumor-node-metastasis, pTNM)等信息。本研究收集的血清学指标主要为 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。

1.3 疗效评估

入组患者治疗后每 3 个月使用动态计算机断层扫描(computed tomography, CT)或正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)评估疗效。依据实体瘤疗效评价标准(response evaluation in solid tumors, RECIST)1.1 版,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(par-

tial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。

1.4 观察指标

主要结局指标为无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS 定义为接受治疗开始到 PD 或死亡的时间,OS 定义为接受治疗开始到死亡或末次随访的时间。患者的死亡日期从上海市疾病预防控制中心获取或电话随访获取。末次随访时间为 2020 年 12 月 30 日。

1.5 统计学处理

采用 Stata15.0 软件和 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。X-tile 软件^[7]测定 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 的最佳截断值,其中 $\geq$ 截断值被定义为高值组, $<$ 截断值被定义为低值组。计量资料符合正态分布采用均数 $\pm$ 标准差,即 $\bar{x} \pm s$ 描述、 t 检验比较;偏态分布采用中位数(四分位数间距),即 M(Q)描述,非参数检验比较。计数资料采用率、构成比、相对比等进行统计描述;采用 χ^2 检验、非参数检验比较。等级资料采用 Wilcoxon 非参数检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析绘制生存曲线,Log-rank 检验比较曲线之间的差异;采用 Cox 比例模型确定风险比,对变量作单因素 Cox 回归分析,设定变量筛选标准为 $\alpha = 0.1$,即单因素 Cox 回归分析 $P < 0.1$ 的变量最终纳入多因素 Cox 回归分析。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

研究共纳入 239 例Ⅳ期 NSCLC 患者,其中男性 156 例,女性 83 例,平均年龄 64.4 岁。101 例既往有吸烟史,31 例既往有饮酒史,53 例有恶性肿瘤家族史。64 例接受过局部放疗,150 例接受过化疗,79 例接受过靶向治疗,所有患者均接受过中医药治疗。239 例在治疗前均接受过血脂检验,其中 1 例患者的血脂检验仅有 TC 和 TG 结果。研究对象具体基线及临床病理信息见表 1(Table 1)。

用 X-tile 软件确定各项指标的最佳截断值。TC 最佳截断值为 5.02 mmol/L;TG 最佳截断值为 0.97 mmol/L;HDL-C 最佳截断值为 1.19 mmol/L;LDL-C 最佳截断值为 3.27 mmol/L。

Table 1 The basic characteristics of patients and the relationship between different TC, TG, HDL-C, LDL-C groups and clinical factors

Demographics	N (n=239)	TC (mmol/L.)			HDL-C (mmol/L.)			LDL-C (mmol/L.)					
		TC≥5.02 (n=92)	TC<5.02 (n=147)	Statistic/P	TC≥0.97 (n=181)	TC<0.97 (n=58)	Statistic/P	HDL-C≥1.19 (n=76)	HDL-C<1.19 (n=162)	Statistic/P	LDL-C≥3.27 (n=95)	LDL-C<3.27 (n=143)	Statistic/P
Gender													
Male	156	51	105	6.386/0.012	115	41	0.992/0.319	31	124	29.116/<0.001	52	104	8.181/0.004
Female	83	41	42		66	17		45	38		43	39	
Age(years old)	64.42±9.37	63.11±8.24	65.24±9.95	1.792/0.087	63.44±8.99	67.47±9.92	2.890/0.007	65.18±9.26	63.93±9.29	0.975/0.331	63.45±8.38	64.91±9.85	1.186/0.221
Smoking status													
Former smoker	101	35	66	1.090/0.297	78	23	0.213/0.645	19	82	13.897/<0.001	36	65	1.335/0.248
Never smoker	138	57	81		103	35		57	80		59	78	
Drinking status													
Former drinker	31	14	17	0.669/0.413	29	2	6.152/0.013	6	25	2.594/0.107	12	19	0.022/0.883
Never drinker	208	78	130		152	56		70	137		83	124	
Family history													
Yes	53	23	30	0.691/0.406	50	3	12.830/<0.001	17	35	0.018/0.894	23	29	0.517/0.472
No	186	69	117		131	55		59	127		72	114	
Treatment													
Thoracic radiotherapy													
Yes	64	26	38	0.168/0.682	48	16	0.025/0.873	16	48	1.936/0.164	26	38	0.018/0.892
No	175	66	109		133	42		60	114		69	105	
Chemotherapy													
Yes	150	63	87	2.092/0.148	117	33	1.127/0.288	42	108	2.887/0.089	62	88	0.340/0.560
No	89	29	60		64	25		34	54		33	55	
Targeted therapy													
Yes	79	27	52	0.929/0.335	53	26	4.797/0.029	27	51	0.384/0.535	24	54	4.047/0.044
No	160	65	95		128	32		49	111		71	89	

2.2 各亚组患者的临床特征

治疗前血清 TC 水平与性别($P=0.012$)相关。两组之间的年龄、吸烟史、饮酒史、胸部放疗史、化疗史、靶向治疗史和家族史的差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

治疗前血清 TG 水平与年龄($P=0.007$)、饮酒史($P=0.013$)、靶向治疗史($P=0.029$)和家族史($P<0.001$)相关。两组之间的性别、吸烟史、胸部放疗史和化疗史的差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

治疗前血清 HDL-C 水平与性别($P<0.001$)和吸烟史($P<0.001$)相关。两组之间的年龄、饮酒史、胸部放疗史、化疗史、靶向治疗史和家族史的差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

治疗前血清 LDL-C 水平与性别($P=0.004$)和靶向治疗史($P=0.044$)相关。两组之间的年龄、吸烟史、饮酒史、胸部放疗史、化疗史和家族史的差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

2.3 生存分析

截至到末次随访日期,共有 193 例患者出现疾病进展,164 例患者死于肺癌。全组患者的中位无进展生存期(median progression free survival,mPFS)为 700 d(95%CI:587.4~812.6 d),全组患者的中位总生存期为 990 d(95%CI:789.8~1 190.2 d)。

各项指标以 PFS 和 OS 两个不同研究终点分别进行单因素回归分析,结果显示治疗前 TC 高值组患者的 mPFS 为 918 d(95%CI:635.8~1 200.2 d),

治疗前 TC 低值组患者的 mPFS 为 575 d (95%CI: 420.9~729.1 d), TC 高值组患者的 PFS 显著性优于 TC 低值组 ($P=0.021$) (Figure 1)。治疗前 TC 高值组患者的中位总生存期 (median overall survival, mOS) 为 1 139 d (95%CI: 750.4~1527.6 d), 治疗前 TC 低值组患者的 mOS 为 765 d (95%CI: 555.7~974.3 d), TC 高值组患者的 OS 显著性优于 TC 低值组 ($P=0.001$) (Figure 2)。

治疗前 TG 高值组患者的 mPFS 为 734 d (95%CI: 576.4~891.6 d), 治疗前 TG 低值组患者的 mPFS 为 418 d (95%CI: 302.3~533.8 d), 两组 PFS 比较无统计学差异 ($P=0.112$) (Figure 3)。治疗前 TG 高值组患者的 mOS 为 1 052 d (95%CI: 901.2~1 202.8 d), 治疗前 TG 低值组患者的 mOS 为 746 d (95%CI: 387.7~1 104.3 d), TG 高值组患者的 OS 显著性优于 TG 低值组 ($P=0.024$) (Figure 4)。

治疗前 HDL-C 高值组患者的 mPFS 为 1 002 d (95%CI: 752.7~1 251.3 d), 治疗前 HDL-C 低值组患者的 mPFS 为 567 d (95%CI: 452.7~681.3 d), HDL-C

高值组患者的 PFS 显著性优于 HDL-C 低值组 ($P<0.001$) (Figure 5)。治疗前 HDL-C 高值组患者的 mOS 为 1 283 d (95%CI: 775.0~1 791.0 d), 治疗前 HDL-C 低值组患者的 mOS 为 877 d (95%CI: 645.1~1 108.9 d), HDL-C 高值组患者的 OS 显著性优于 HDL-C 低值组 ($P=0.024$) (Figure 6)。

治疗前 LDL-C 高值组患者的 mPFS 为 792 d (95%CI: 525.7~1 058.3 d), 治疗前 LDL-C 低值组患者的 mPFS 为 587 d (95%CI: 423.4~750.6 d), 两组 PFS 比较无统计学差异 ($P=0.072$) (Figure 7)。治疗前 LDL-C 高值组患者的 mOS 为 1 139 d (95%CI: 833.3~1 444.7 d), 治疗前 LDL-C 低值组患者的 mOS 为 780 d (95%CI: 563.6~996.4 d), LDL-C 高值组患者的 OS 显著性优于 LDL-C 低值组 ($P=0.006$) (Figure 8)。

女性、低龄、HDL-C 高值具有更长的 PFS; 吸烟史、饮酒史、胸部放疗史、化疗史、靶向治疗史、家族史、TC、TG、和 LDL-C 与 PFS 无明显相关性。女性、低龄、TC 高值、TG 高值、HDL-C 高值具有更长的 OS; 吸烟史、饮酒史、胸部放疗史、化疗史、靶向治疗史、家

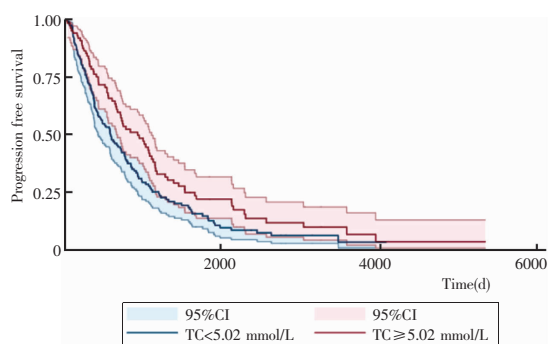


Figure 1 Progression free survival, K-M curves of patients with different TC groups

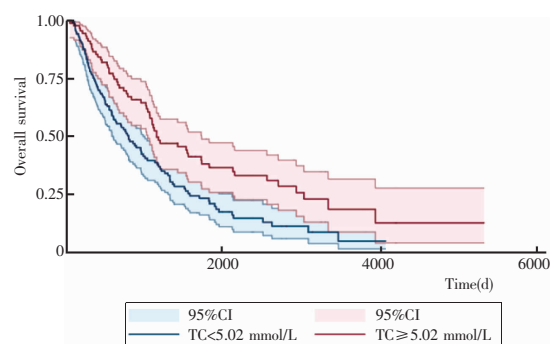


Figure 2 Overall survival, K-M curves of patients with different TC groups

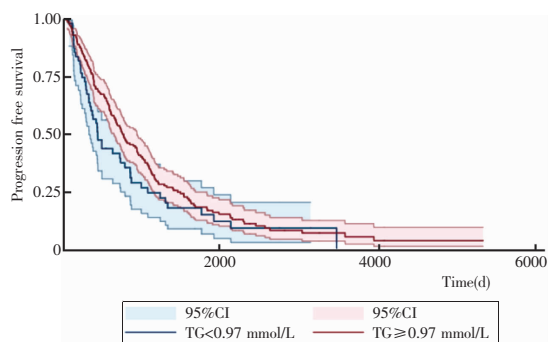


Figure 3 Progression free survival, K-M curves of patients with different TG groups

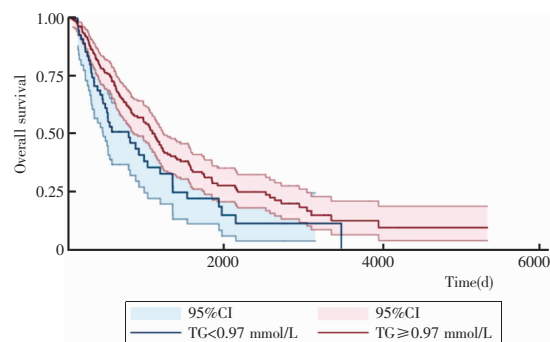
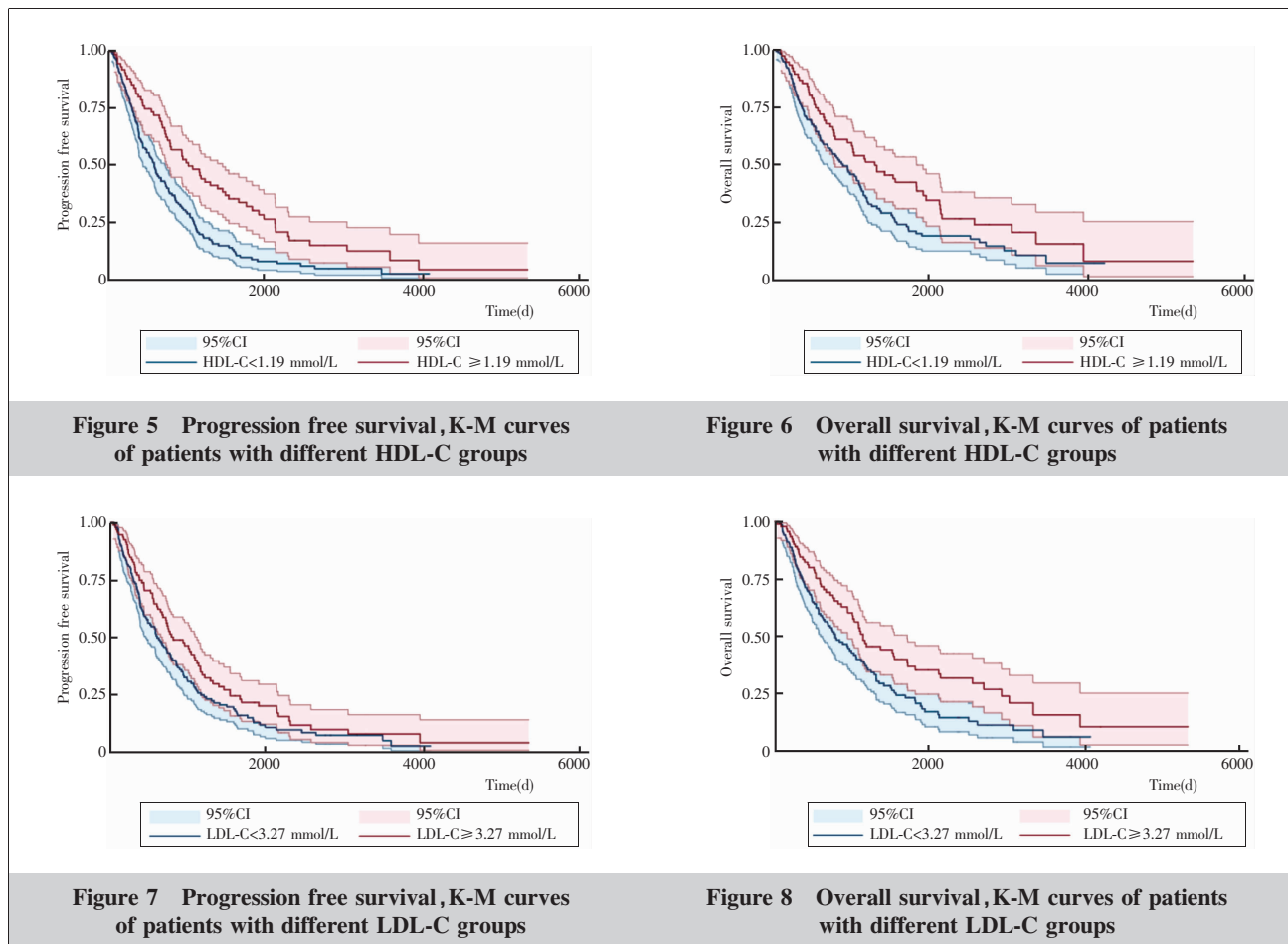


Figure 4 Overall survival, K-M curves of patients with different TG groups



族史和 LDL-C 与 OS 无统计学意义相关性 (Table 2)。

将单因素回归分析显示影响患者预后的变量纳入多因素回归模型进一步分析,结果显示,性别、年龄、HDL-C 水平为影响Ⅳ期 NSCLC 患者 PFS 的独立预后因素;性别、年龄、HDL-C 水平又可作为影响

Ⅳ期 NSCLC 患者 OS 的独立预后因素 (Table 2)。

3 讨论

肿瘤疾病的发生、发展和预后被认为受多种代

Table 2 Univariate analysis and multivariate analysis of factors associated

Demographics	Univariate analysis						Multivariate analysis					
	PFS			OS			PFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Female	1.576	1.169~2.126	0.003	1.806	1.297~2.515	<0.001	1.412	1.025~1.944	0.035	1.569	1.098~2.242	0.013
Age	1.022	1.006~1.039	0.008	1.034	1.016~1.053	<0.001	1.024	1.008~1.041	0.004	1.030	1.012~1.050	0.001
Former smokers	1.212	0.908~1.618	0.191	1.243	0.908~1.701	0.175						
Former drinkers	1.239	0.818~1.876	0.312	1.323	0.857~2.044	0.207						
Thoracic radiotherapy	0.888	0.648~1.217	0.460	0.798	0.565~1.129	0.202						
Chemotherapy	0.819	0.607~1.103	0.189	0.781	0.564~1.081	0.136						
Targeted therapy	1.032	0.769~1.386	0.832	0.942	0.685~1.297	0.715						
Family history	1.237	0.879~1.741	0.222	1.316	0.925~1.873	0.127						
TC	0.908	0.797~1.035	0.150	0.853	0.738~0.987	0.032				1.027	0.865~1.220	0.759
TG	0.948	0.823~1.092	0.458	0.806	0.667~0.974	0.025				0.825	0.660~1.031	0.091
HDL-C	0.463	0.286~0.752	0.002	0.500	0.289~0.866	0.013	0.509	0.302~0.861	0.012	0.477	0.245~0.930	0.030
LDL-C	0.953	0.806~1.127	0.572	0.875	0.726~1.055	0.162						

谢的影响,其特征之一是代谢重编程^[8]。代谢重编程的一个重要方面就是脂代谢的异常。脂代谢的异常多表现为血清胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇异常升高。在本回顾性研究中,我们发现治疗前血清 HDL-C 水平与Ⅳ期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 呈正相关,并且是影响Ⅳ期 NSCLC 患者 PFS 和 OS 的独立预后因素。HDL-C 是血液循环中密度最高、体积最小的脂蛋白,主要在肝脏和小肠中合成。近年来的研究发现,除了胆固醇逆向转运功能^[9]以外,HDL-C 还参与调节人体免疫^[10-11]、保护内皮细胞^[12]和干扰细胞周期^[13]等过程,以上环节的变化可能与癌症的预后有关。

本文通过回顾性分析 239 例在上海中医药大学附属市中医医院就诊的Ⅳ期 NSCLC 患者的病例资料,截止到末次随访日期,共有 193 例患者出现疾病进展,164 例患者死于肺癌。生存分析结果表明,治疗前 TC 高值组($TC \geq 5.02$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 918 d 和 1 139 d,治疗前 TC 低值组($TC < 5.02$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 575 d 和 765 d,两组患者的 PFS 和 OS 比较均具有统计学差异(P 均 <0.05)。治疗前 TG 高值组($TG \geq 0.97$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 734 d 和 1 052 d,治疗前 TG 低值组($TG < 0.97$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 418 d 和 746 d,两组患者 OS 比较具有统计学差异($P=0.024$)。治疗前 HDL-C 高值组($HDL-C \geq 1.19$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 1 002 d 和 1 283 d,治疗前 HDL-C 低值组($HDL-C < 1.19$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 567 d 和 877 d,两组患者的 PFS 和 OS 比较均具有统计学差异(P 均 <0.05)。治疗前 LDL-C 高值组($LDL-C \geq 3.27$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 792 d 和 1 139 d,治疗前 LDL-C 低值组($LDL-C < 3.27$ mmol/L)患者的 mPFS 和 mOS 分别为 587 d 和 780 d,两组患者的 OS 比较具有统计学差异($P=0.006$)。本研究为单中心回顾性研究,我们的研究显示具有较高水平 TC 和 HDL-C 的Ⅳ期 NSCLC 患者有较长的 PFS,具有较高水平 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 的Ⅳ期 NSCLC 患者有较长的 OS。这与其他关于 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 与肺癌的前期临床研究具有高度一致性^[14-16]。我们推测,具有较高血脂水平的晚期 NSCLC 患者可能具有较低的肺癌死亡风险^[1]。因此,检测血清血脂水平可能对

NSCLC 患者的预后具有一定的指导价值。本研究也为脂类药物应用于临床辅助治疗晚期 NSCLC 提供了新的思路与指导。

脂代谢紊乱会导致各种基因的异常表达,在恶性肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。Touvier 等^[17]的研究发现,TC、HDL-C 水平与乳腺癌发病风险之间存在显著性负相关,LDL-C 与乳腺癌发病风险无明显相关性。研究表明,基底样乳腺癌组织中胆固醇的生物合成明显活化,且胆固醇合成基因的高表达与基底样乳腺癌患者的无进展生存期短有关^[18]。研究指出,高 TG 水平、低 LDL 水平、低 LDL/HDL 且低 TC/HDL 的人群患食管癌的风险更高^[19]。弥漫大 B 细胞淋巴瘤及转化的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清中的 HDL-C 水平低于正常组^[20]。Xue 等^[21]研究发现 β -内酰胺酶基因与脂质代谢途径基因相关, β -内酰胺酶的过度表达在体外抑制肝癌细胞的侵袭、增殖和转移,并在体内抑制肿瘤生长。

然而,本研究也存在一定的局限性。研究对象均来自单中心,样本量相对较小;缺少对载脂蛋白、小而低密度脂蛋白胆固醇、游离脂肪酸等指标对预后的分析。因此,本课题组将继续开展前瞻性、多中心研究进一步证实研究结论。

参考文献:

- [1] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(1):27-47.
- [2] Mancini R, Noto A, Pisanu ME, et al. Metabolic features of cancer stem cells: the emerging role of lipid metabolism [J]. Oncogene, 2018, 37(18):2367-2378.
- [3] Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden [J]. CA: Cancer J Clin, 2019, 69(2):88-112.
- [4] Lin XJ, Lu L, Liu LL, et al. Blood lipids profile and lung cancer risk in a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(4):1073-1081.
- [5] Ahn J, Lim U, Weinstein SJ, et al. Prediagnostic total and high-density lipoprotein cholesterol and risk of cancer [J]. Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev, 2009, 18(11):1592-1598.
- [6] Wang J, Zhao YZ, Wang QM, et al. Prognostic factors of refractory patients receiving anlotinib hydrochloride as the third or further-line treatment [J]. Cancer Biol Med, 2018, 15(4):443-451.
- [7] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bio-

- informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21):7252–7259.
- [8] Al-Zoughbi W, Huang J, Paramasivan GS, et al. Tumor macroenvironment and metabolism[J]. Semin Oncol, 2014, 41(2):281–295.
- [9] Pommier AJC, Alves G, Viennios E, et al. Liver X receptor activation downregulates AKT survival signaling in lipid rafts and induces apoptosis of prostate cancer cells [J]. Oncogene, 2010, 29(18):2712–2723.
- [10] Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh H, et al. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside[J]. Crit Care, 2020, 24(1):134.
- [11] Tanaka S, Geneve C, Zappella N, et al. Reconstituted high-density lipoprotein therapy improves survival in mouse models of sepsis[J]. Anesthesiology, 2020, 132(4):825–838.
- [12] Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, et al. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis[J]. Clin Experimental Med, 2010, 10(1):21–25.
- [13] Nofer JR, Junker R, Pulawski E, et al. High density lipoproteins induce cell cycle entry in vascular smooth muscle cells via mitogen activated protein kinase-dependent pathway[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(4):730–735.
- [14] Li JR, Zhang Y, Zheng JL. Decreased pretreatment serum cholesterol level is related with poor prognosis in resectable non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11877–11883.
- [15] Zhang Y, Xu J, Lou Y, et al. Pretreatment direct bilirubin and total cholesterol are significant predictors of overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations[J]. Int J Cancer, 2017, 140(7):1645–1652.
- [16] Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: medicare data based analysis[J]. Lung Cancer, 2015, 88(1):85–93.
- [17] Touvier M, Fassier P, His M, et al. Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Br J Nutr, 2015, 114(3):347–357.
- [18] Ehmsen S, Pedersen MH, Wang G, et al. Increased cholesterol biosynthesis is a key characteristic of breast cancer stem cells influencing patient outcome[J]. Cell Reports, 2019, 27(13):3927–3938.
- [19] 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, 79:2034.
- [20] Gao R, Liang JH, Wang L, et al. Low serum cholesterol levels predict inferior prognosis and improve NCCN-IPI scoring in diffuse large B cell lymphoma[J]. Int J Cancer, 2018, 143(8):1884–1895.
- [21] Xue C, He YT, Zhu WW, et al. Low expression of LACTB promotes tumor progression and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Translational Res, 2018, 10(12):4152–4162.