

# 血脂与子宫内膜癌关系的研究进展

牛玉婷<sup>1</sup> 杨勇莉<sup>2</sup> (通讯作者)

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

**【摘要】**子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 是女性生殖系统第二常见的恶性肿瘤,且发病率和死亡率逐年上升<sup>[1]</sup>。近年来,随着人们饮食习惯及生活方式的改变,高血脂症的发病率逐渐增加。循证医学研究表明,高脂血症可促进乳腺癌、卵巢癌、EC 等恶性肿瘤的发生和发展<sup>[2]</sup>。目前多数研究认为血脂对于 EC 的影响可能是通过 PI3K/AKT 通路、雌激素、ROS 等途径产生的<sup>[3]</sup>。本文针对血脂与 EC 的关系、发生机制及降脂药物对 EC 的影响进行综述,进一步为针对脂质代谢异常的 EC 患者开辟新的治疗方法及为后期的研究提供参考。

**【关键词】**子宫内膜癌;血脂;病因关系;降脂药物

DOI:10.12417/2705-098X.25.05.018

## 引言

EC 是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,以来源于子宫内膜腺体的腺癌最常见。近年来,EC 发病率逐年上升,对女性的生命健康造成了严重的威胁。脂代谢障碍与恶性肿瘤形成、发展间的联系备受关注。通过查阅大量相关文献,发现血脂与 EC 的发生发展有一定的关系,本文针对血脂与 EC 的关系、发生机制及降脂药物对 EC 的影响进行综述。

## 1 血脂与 EC

血脂是血浆中脂肪和脂质的总称,包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 等。血脂异常不仅会增加心血管疾病的风险,还会增加肿瘤发生的风险。循证医学研究表明,高脂血症可促进乳腺癌、卵巢癌、EC 等恶性肿瘤的发生和发展<sup>[2]</sup>。近几年,脂代谢障碍与恶性肿瘤形成、发展间的联系备受关注。EC 作为妇科三大恶性肿瘤之一,其与血脂的关系也愈来愈受到关注。

### 1.1 TG 与 EC

肝脏和脂肪组织是 TG 合成的主要场所。肝脏利用糖代谢产生的中间产物 (如甘油-3-磷酸) 和脂肪酸合成甘油三酯;脂肪组织则将多余的碳水化合物和脂肪酸合成甘油三酯储存起来。高水平的 TG 在脂肪组织中积累,产生大量芳香酶,此酶可以将雄烯二酮转化为雌二醇,导致雌激素水平升高<sup>[4]</sup>。另外,高水平的 TG 还会抑制性激素结合球蛋白 (SHBG) 的产生,降低雌激素的结合状态,从而提高雌激素水平;高雌激素水平会促使子宫内膜细胞过度增殖,增加 EC 的发病风险。高 TG 通常伴随着肥胖等代谢紊乱,肥胖状态下的脂肪组织会分泌一些炎症因子,如白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等,这些炎症因子可以激活一系列细胞内的信号通路<sup>[5]</sup>,如核因子-kB (NF-kB) 通路,导致子宫内膜细胞出现炎症反应,炎症环境有利于癌细胞的生长、增殖和转移。

高水平的 TG 还可以在肝脏内蓄积,导致肝功能损害以及胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>,使血糖升高,促进胰岛素分泌,导致高胰岛素血症。这可通过激活几个重要的受体介导的通路,如 PI3K/AKT、MAPK 途径<sup>[7]</sup>诱导细胞发生 EC。另外, TG 的代谢产物脂肪酸可以调节细胞内的信号通路,如某些饱和脂肪酸可以激活蛋白激酶 C (PKC) 等信号通路。在 EC 中,这些信号通路的异常激活可能会导致子宫内膜细胞失去正常的生长控制,增加癌变的风险。

### 1.2 TC 与 EC

TC 主要在肝脏和小肠合成。外周组织中的胆固醇一部分被用于细胞结构和功能的维持,另一部分通过 HDL 逆向转运送回肝脏,代谢为胆汁酸随胆汁排泄到肠道。27-羟基胆固醇 (27HC) 与 EC 发病机制密切相关,它是 TC 的代谢产物之一。研究表明,27HC 可以作用于雌激素受体,通过激活肝脏 X 受体 (LXR) 影响激素敏感的 ER 阳性乳腺癌细胞的生长和转移<sup>[8]</sup>。高水平的 27HC 可通过激活 ER 受体促进 EC 的发生和进展<sup>[9]</sup>,27HC 还可通过激活 LXR 介导 EC 细胞增殖<sup>[10]</sup>。高水平的 TC 与 EC 风险增加相关,细胞内 TC 积聚可激活 PI3K-AKT 等相关信号通路,促进子宫内膜细胞异常增殖、抑制凋亡,为肿瘤发生奠基。

### 1.3 LDL-C 与 EC

LDL-C 主要由 VLDL 在血浆中代谢产生,部分在肝脏合成。VLDL 进入血液后,在脂蛋白脂肪酶的作用下,将 TG 不断水解,最终形成 LDL-C,在血液中运输胆固醇到全身各组织细胞。一些未被周围组织细胞摄取的 LDL-C 最终会在肝脏细胞内进行代谢,将胆固醇转化为胆汁酸等排出体外,维持体内胆固醇平衡。目前关于 LDL-C 与 EC 的具体机制尚不清楚,可能与高水平 LDL-C 激活活性氧 (ROS) 系统有关,在 ROS 存在下氧化的 LDL-C 具有细胞毒性,可诱导子宫内膜细胞产生炎症反应和氧化应激作用,从而促进异常细胞快速生长和癌细

胞扩散<sup>[11]</sup>。胆固醇是合成雌激素的重要前体物质，而 LDL-C 是血液中运输胆固醇的主要脂蛋白之一。LDL-C 可影响雌激素代谢，雌激素水平升高会刺激子宫内膜增生，长期过度增生可增加 EC 的患病风险。另外，高水平的 ROS 激活与肿瘤相关的信号通路有关，如 PI3K 和 MAPK 信号通路等<sup>[12]</sup>，促进 EC 细胞增殖、侵袭和转移。因此，LDL-C 在 EC 发展过程中可能也起到一定的作用。

#### 1.4 HDL-C 与 EC

HDL-C 主要在肝脏和小肠合成。在肝脏和小肠细胞内，载脂蛋白 (ApoA1) 先合成并分泌到细胞外，与细胞内的磷脂、胆固醇等脂质结合，进入血液循环。HDL-C 携带胆固醇酯等脂质成分，部分被肝脏摄取，部分被转运至肾上腺、卵巢等组织供其合成激素等生理活动利用。胆固醇的逆向转运作用使 HDL-C 将子宫内膜细胞中多余的胆固醇转运至肝脏进行代谢，防止因胆固醇过量引发细胞代谢紊乱和异常增殖，从而降低 EC 的发病风险。

HDL-C 中的主要成分 ApoA1 具有抗炎和抗氧化特性，ApoA1 可干扰 T 细胞抑制单核细胞激活并减少 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的产生，从而抑制炎症反应，减少炎症因子对子宫内膜细胞的损伤<sup>[13]</sup>；另外，HDL-C 的抗氧化作用可阻止细胞发生恶性转化。大多数研究发现高水平 HDL-C 对子宫内膜有保护作用，可降低恶性肿瘤的发生发展，HDL-C 降低时保护减弱，癌易感性上升。但也有一些研究指出，HDL-C 与恶性肿瘤之间的联系尚不清楚，可能是由于多个混杂因素的影响，例如肥胖、糖尿病、年龄及吸烟等，未来还需要加大样本量来进一步研究 HDL-C 与 EC 的关系。

### 2 血脂影响 EC 的机制

#### 2.1 激素代谢途径

雌激素能促进增殖期子宫内膜的增殖和修复，若雌激素水平过高，可能导致子宫内膜过度增生，增加子宫内膜息肉、EC 等疾病的发生风险；分泌期的孕激素对雌激素具有拮抗作用，可限制子宫内膜增生。雌激素主要是由卵巢细胞产生的，而绝经后的女性，雌激素主要是由体内脂肪组织代谢产生的芳香酶转化为雄激素，再转化为雌二醇和雌酮。但是，由于缺乏黄体分泌的孕激素对绝经后妇女的雌激素的拮抗作用，因此转化后的雌激素将继续刺激子宫内膜细胞并导致 EC 的发生<sup>[14]</sup>。雄激素过多时会拮抗雌激素的作用，抑制子宫内膜的增殖；还可通过影响下丘脑-垂体-卵巢轴的功能，间接影响子宫内膜的正常生长和发育。

血脂中的胆固醇是合成雌激素的重要原料，血脂异常可能会影响卵巢中雌激素的合成。卵巢分泌的性激素属甾体激素，甾体激素主要在肝脏内代谢，因此，血脂异常还可能影响肝脏对雌激素的代谢和清除，可能干扰肝脏内的代谢酶活性，使雌

激素的代谢过程发生改变，影响雌激素在体内的水平和活性，进而对子宫内膜的生长、发育和功能产生重要影响，增加子宫内膜恶变几率。性激素结合球蛋白 (SHBG) 是肝脏合成与分泌的糖蛋白，也是重要的性激素载体<sup>[15]</sup>。有研究表明 SHBG 可以影响其他性激素的水平及血脂代谢<sup>[16]</sup>。因此，血脂异常可能影响 SHBG 的合成和分泌，从而影响子宫内膜的生长发育。

#### 2.2 炎症反应

炎症因子的种类繁多，常见的炎症因子有 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等。这些炎症因子通过局部和全身作用，启动与调控炎症反应、调节免疫应答、参与组织修复与重塑及参与病理损伤，涉及感染、自身免疫病、肿瘤等多种疾病。如 TGF- $\beta$  可调节细胞的增殖、分化和凋亡，对子宫内膜细胞的生长和修复有重要作用，但在炎症状态下其功能可能失衡。研究表明，炎症因子参与 EC 的发生发展，EC 的发生与子宫内膜与炎性介质的影响密切相关<sup>[17]</sup>。血脂异常时，血液中过多的脂质如 TC、TG 会沉积在血管内皮细胞下，使内皮细胞功能异常，所分泌的一氧化氮减少，从而促使炎症因子释放增加、白细胞黏附，引发炎症反应。另外，沉积的脂质还易发生氧化修饰，形成氧化低密度脂蛋白 (OX-LDL)，它具有较强的致炎作用。高血脂症也能使血液黏稠度升高，导致微循环障碍，影响组织的血液供应和氧气输送，造成组织缺血、缺氧，从而引发炎症反应。

近年来，研究发现炎症细胞与炎性介质构成了局部炎症微环境，各种炎性因子参与肿瘤的形成、侵袭与转移<sup>[18]</sup>。炎症信号通路介导肿瘤的增殖、抗凋亡、血管生成、侵袭和转移等。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、分泌型糖蛋白 (Wnt)、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等炎症通路在 EC 细胞的增殖、侵袭等过程中发挥着重要作用<sup>[17]</sup>。如血脂异常引发慢性低度炎症，血液中的脂肪酸、TG 等可激活 NF- $\kappa$ B 等炎症通路，促使子宫内膜局部炎症细胞浸润，释放炎症介质，营造促癌微环境，刺激细胞增殖、血管生成，有助于肿瘤的进展。

#### 2.3 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指胰岛素靶组织对内、外源性胰岛素生理水平的敏感性降低及反应性减弱。血脂代谢紊乱时，血液中的游离脂肪酸 (FFA) 水平升高。过多的 FFA 会进入肌肉、肝脏等胰岛素作用的靶器官。在肌肉组织中，FFA 会干扰胰岛素信号传导通路，使胰岛素刺激的葡萄糖摄取和利用减少。在肝脏中，FFA 会促进糖异生，同时降低胰岛素对肝糖输出的抑制作用，导致血糖升高，引发胰岛素抵抗。血脂代谢紊乱常伴有脂肪细胞功能异常，脂肪细胞会分泌多种细胞因子，如瘦素、脂联素等。脂联素属内源性多肽，具有较强的胰岛素增敏功效，可有效改善机体发生胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。

胰岛素与子宫内膜细胞中的血管内皮生长因子受体结合可促进细胞增殖与血管生成。既往研究表明，胰岛素抵抗与 EC 的疾病进展呈正相关<sup>[20]</sup>。胰岛素抵抗状态下，为维持血糖水平的稳定，机体会代偿性分泌过多的胰岛素，胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 生成增加且活性增强，促进子宫内膜细胞增殖，且抑制细胞正常分化，推动肿瘤形成<sup>[21]</sup>。另外，胰岛素抵抗可能通过增加内源性雌激素水平和降低 SHBG 水平间接影响子宫内膜细胞，从而增加发生 EC 的风险<sup>[20]</sup>。

#### 2.4 肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境 (TIME) 是指肿瘤细胞所处的具有特殊免疫状态的局部微环境，由基质细胞、细胞因子、免疫细胞和细胞外基质等成分组成，对多种肿瘤的发生、发展、侵袭和转移发挥着重要的调控作用。EC 免疫微环境中的免疫细胞主要包括 T 淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)、髓源性抑制细胞 (MDSC)、自然杀伤细胞 (NK) 等。这些免疫细胞通过分泌细胞因子、趋化因子等与 EC 肿瘤细胞相互作用，发挥抗肿瘤或促肿瘤的作用<sup>[22]</sup>。研究表明，TAM 可直接作用于 EC 细胞，促进肿瘤细胞的增殖和侵袭，抗炎 M2 型巨噬细胞分泌的 CCL18 能通过激活 EC 中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，上调 KIF5B 表达，为肿瘤侵袭和转移创造有利条件<sup>[23]</sup>。免疫抑制细胞如调节性 T 细胞、MDSC 可抑制免疫细胞功能，使肿瘤细胞逃避机体免疫监视。TIME 中的细胞可分泌血管内皮生长因子等，促进血管生成，为肿瘤生长和转移提供养分和通道。TIME

是肿瘤学研究的重要领域，它在 EC 中的复杂调控机制为治疗提供了新靶点，但未来仍需结合分子分型和个体化策略以优化疗效。

#### 3 降脂药物治疗 EC 的研究

临床常用的降脂药有他汀类、贝特类、依折麦布，研究仅有他汀类药物治疗 EC，暂未发现其他降脂药物在 EC 中的应用<sup>[3]</sup>。近几年有研究表明他汀类药物对 EC、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤具有一定的抑制作用。他汀类属于 HMG-COA 还原酶抑制剂，在抗肿瘤方面，可通过抑制肿瘤细胞增殖，促进肿瘤细胞凋亡，影响 PI3K/Akt/mTOR 等信号通路，抑制肿瘤细胞侵袭和迁移。国外相关研究结论尚不一致，有研究显示使用他汀类药物可降低 EC 的死亡率<sup>[24]</sup>，但仍存在许多争议和未知，未来需要更多高质量的研究来明确其在 EC 治疗中的地位和作用。

#### 4 总结

血脂水平与 EC 的发生发展有一定的关联，从发病风险、病理机制到潜在干预均有迹可循。大多数研究认为血脂对于 EC 的影响可能是通过 PI3K/AKT 通路、雌激素、ROS 等途径产生的，其更具体的作用机制需要更深层次的研究。因血脂水平受到肥胖、年龄、生活方式、饮食及内分泌疾病等多因素的影响，未来需要更多多中心、大样本前瞻性研究来深入探索血脂对于 EC 的影响，探索精准干预策略，为 EC 的防治开辟新思路，改善女性健康预后。

#### 参考文献：

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.
- [2] Integrative Cardio-Oncology Society of China Anti-Cancer A. [Chinese Expert Consensus on lipid management in patients with Malignancy]. Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]. 2021;10.3760/cma.j.cn112152-20210415-00321.
- [3] 孙榕贺,王云飞.血脂与子宫内膜癌[J].济宁医学院学报,2022,45(03):216-220.
- [4] Luo Yu Zhen, Yang Zheng, Qiu Yu Ling, Li Xiao Hong, Qin Liu Qun, Su Qi Sheng, Mo Wu Ning. Pretreatment triglycerides-to-high density lipoprotein cholesterol ratio in postmenopausal women with endometrial cancer[J]. KAOHSIUNG JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 2019, 35(5):303-309.
- [5] Michalczyk Kaja, Niklas Natalia, Rychlicka Małgorzata, Cymbaluk-Płoska Aneta. The Influence of Biologically Active Substances Secreted by the Adipose Tissue on Endometrial Cancer[J]. Diagnostics, 2021, 11(3):494-494.
- [6] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). Metabolism. 2016 Aug;65(8):1038-48.
- [7] Chunfang W, Ke S, Yanyan Z, et al. IR-A/IGF-1R-mediated signals promote epithelial-mesenchymal transition of endometrial carcinoma cells by activating PI3K/AKT and ERK pathways. [J]. Cancer biology & therapy, 2019, 20(3):295-306.
- [8] Wu Q, Ishikawa T, Sirianni R, et al. 27-Hydroxycholesterol Promotes Cell-Autonomous, ER-Positive Breast Cancer Growth[J]. Cell Reports, 2013, 5(3):637-645.
- [9] Umetani M, Ghosh P, Ishikawa T, et al. The Cholesterol Metabolite 27-Hydroxycholesterol Promotes Atherosclerosis via Proinflammatory Processes Mediated by Estrogen Receptor Alpha[J]. Cell Metabolism, 2014, 20(1):172-182.

- [10] A D G,Frances C,L F C,et al.The impact of 27-hydroxycholesterol on endometrial cancer proliferation.[J].Endocrine-related cancer,2018,25(4):381-391.
- [11] Feng C D,Neng Z,Jun T Z,et al.Involvement of LDL and ox-LDL in Cancer Development and Its Therapeutical Potential[J].Frontiers in Oncology,2022,12:803473-803473.
- [12] Tayaba Ismail,Youni Kim,Hongchan Lee,Dong-Seok Lee,Hyun-Shik Lee.Interplay Between Mitochondrial Peroxiredoxins and ROS in Cancer Development and Progression[J].International Journal of Molecular Sciences,2019,20(18):4407-4407.
- [13] Li W,Xu Y,Zeng X,Tan J,Wang Y,Wu H,Li M,Yi C.Etiological relationship between lipid metabolism and endometrial carcinoma. Lipids Health Dis.2023 Aug 4;22(1):116.
- [14] Aneta S,Aron L,Marta J,et al.Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(10):5307-5307.
- [15] 王鑫,张晓冬,赵丽娟,等.不同年龄多囊卵巢综合征患者性激素结合球蛋白与激素指标、血脂指标的相关性[J].检验医学与临床,2021,18(04):454-458.
- [16] 李琼.多囊卵巢综合征患者血清性激素结合球蛋白、瘦素及胰岛素抵抗对妊娠结局的影响[J].中国现代药物应用,2018,12(15):63-64.
- [17] 李闪闪,魏丹丹,蒋士卿.炎症信号通路在子宫内膜癌中的作用机制及中医药调控研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(10):110-117.
- [18] Sacdalan,Lucero.The Association Between Inflammation and Immunosuppression:Implications for ICI Biomarker Development[J].OncoTargets and Therapy,2021,2021:2053-2064.
- [19] Cândido APC,Geloneze B,Calixto A,Vasques ACJ,Freitas RN,Freitas SN,Machado-Coelho GLL.Adiponectin,HOMA-Adiponectin,HOMA-IR in Children and Adolescents:Ouro Preto Study.Indian J Pediatr.2021 Apr;88(4):336-344.
- [20] 尚丹丹,孙聪聪,杨雯萱,等.新型胰岛素抵抗替代指标对子宫内膜癌预测价值的研究进展[J].现代妇产科进展,2024,33(09):716-718+720.
- [21] Mengwei L,Xiaowei C,Ying W,et al.Trends in insulin resistance:insights into mechanisms and therapeutic strategy[J].Signal Transduction and Targeted Therapy,2022,7(1):216-216.
- [22] 祁婉婉,何奕婷,张慧林.子宫内膜癌免疫微环境的研究进展[J].现代妇产科进展,2025,34(01):70-74.
- [23] Jing X,Peng J,Dou Y,Sun J, Ma C,Wang Q,Zhang L,Luo X,Kong B,Zhang Y,Wang L,Qu X.Macrophage ER  $\alpha$  promoted invasion of endometrial cancer cell by mTOR/KIF5B-mediated epithelial to mesenchymal transition.Immunol Cell Biol.2019 Jul;97(6):563-576.
- [24] Sperling CD,Verdoodt F,Kjaer Hansen M,Dehlendorff C,Friis S,Kjaer SK.Statin use and mortality among endometrial cancer patients: a Danish nationwide cohort study.Int J Cancer.2018 Dec 1;143(11):2668-2676.