

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.016

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230904.1731.008\(2023-09-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230904.1731.008(2023-09-05))

## 结直肠癌患者术前血脂水平与术后病理分期的相关性研究\*

刘雅欣, 梁 樑, 丁荣琴, 张心愿, 章 蓓<sup>△</sup>

(南京中医药大学附属南京中医院肛肠科, 南京 210000)

**[摘要]** **目的** 探讨结直肠癌(CRC)患者术前血脂水平与术后病理分期的相关性。**方法** 回顾性分析 2019—2020 年该院收治并经手术病理诊断明确的 360 例 CRC 患者的临床资料,包括姓名、性别、年龄、术前血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、脂蛋白 $\alpha$ 、载脂蛋白 A I、载脂蛋白 B]水平、术后病理分期、肿瘤位置等,分析 CRC 患者术前血脂水平对术后病理分期的影响。**结果** 血脂水平正常与否在性别分布上有差异( $P < 0.05$ ),在年龄及肿瘤位置分布上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HDL 及载脂蛋白 A I 水平在 T 分期、M 分期、TNM 分期的分布上存在统计学差异( $P < 0.05$ )。logistic 回归分析显示:LDL 水平是病理分期的危险因素( $P < 0.05$ ),TC、HDL、载脂蛋白 A I 水平是病理分期的保护因素( $P < 0.05$ )。**结论** 血脂水平与 CRC 的发生、发展密切相关。

**[关键词]** 结直肠癌;血脂;病理分期;相关性**[中图分类号]** R735.34**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)18-2805-05

## Correlation between preoperative plasma lipid level and postoperative pathological stage in colorectal cancer patients\*

LIU Yaxin, LIANG Liang, DING Rongqin, ZHANG Xinyuan, ZHANG Bei<sup>△</sup>

(Department of Proctology, Nanjing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between preoperative plasma lipid level and postoperative pathological stage in patients with colorectal cancer (CRC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 360 patients with colorectal cancer admitted to this hospital from 2019 to 2020 and confirmed by surgical and pathological diagnosis, including name, sex, age, preoperative plasma lipid level [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), Lipoprotein  $\alpha$ , apolipoprotein A I, apolipoprotein B], postoperative pathological stage, tumor location, etc. The influence of preoperative plasma lipid level on postoperative pathological stage was statistically analyzed. **Results** Whether the plasma lipid level was normal or not was different in gender distribution ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in age and tumor location distribution ( $P > 0.05$ ). The levels of HDL and apolipoprotein AI were significantly different in T stage, M stage and TNM stage ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the levels of TC, LDL, HDL and apolipoprotein AI were closely related to the pathological stage of colorectal cancer; The level of LDL was the risk factor of pathological stage, while the levels of TC, HDL and apolipoprotein AI were the protective factors of pathological stage. **Conclusion** Plasma lipid level is closely related to the occurrence and development of CRC.

**[Key words]** colorectal cancer; plasma lipids; pathological stage; correlation

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)居全球最常见恶性肿瘤的第 3 位,其死亡率高居第 2 位。2020 年全球约有 193.2 万新发 CRC 病例,约 93.5 万 CRC 患者死亡<sup>[1]</sup>。CRC 的流行病学在不同地区、年龄、性别和种族群体之间存在明显差异。近年来,人们越来越认

识到, CRC 发病率的升高与生活方式和饮食习惯有关,并且由生活方式和饮食习惯形成的肠道微生物群已被大量研究证实为 CRC 的发病机制之一<sup>[2]</sup>,其中饮食对肠道微生物群的影响尤为明显。现代社会主要以高热量、高脂肪及低纤维素的饮食习惯为主,此

\* 基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室支持项目(国中医药人教发[2011]41 号)。 作者简介:刘雅欣(1996—), 硕士,主要从事中医肛肠病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhangbeitcm@163.com。

饮食习惯容易导致血脂代谢异常,其通过刺激胆汁酸代谢,在肠道微生物群的作用下将胆汁酸转化为促进肿瘤生长的脱氧胆酸,增加了 CRC 的患病风险<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在通过对 CRC 患者术前血脂水平及术后病理分期进行回顾性分析,总结血脂代谢与肿瘤进展之间的关系,为从血脂代谢方面增加对 CRC 的筛查、预防及治疗提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2019—2020 年本院收治并经手术病理诊断明确的 360 例 CRC 患者的临床资料。其中男 221 例,女 139 例,年龄 24~90 岁,平均(63.4±12.2)岁,其中结肠癌 150 例,直肠癌 210 例。纳入标准:(1)通过临床及病理依据,明确诊断为 CRC;(2)有完整的临床资料可供查阅;(3)术前患者均接受血脂 7 项、胸部及腹部 CT 检查。排除标准:(1)既往有针对 CRC 进行手术、化疗或放疗史;(2)合并其他部位原发性恶性肿瘤;(3)有家族性高脂血症病史;(4)合并心、脑、肝、肾、血液及内分泌系统等疾病;(5)近 2 周服用影响血脂代谢的药物(如他汀类、肝素、激素等)。

### 1.2 方法

通过本院电子病历管理系统及实验室管理系统收集入组 CRC 患者的临床资料,包括姓名、性别、年龄、术前血脂水平、术后病理分期(分期标准参照 2017 年 UICC/AJCC 制订的 CRC TNM 分期)、肿瘤位置(结肠、直肠);其中术前血脂水平包括:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、脂蛋白 $\alpha$ 、载脂蛋白 A I、载脂蛋白 B。血脂各成分正常值参考南京中医药大学附属南京中医院检验科的设定:TC 为 2.85~5.69 mmol/L, TG 为 0.45~1.70 mmol/L, LDL 为 1.50~3.12 mmol/L, HDL 为 1.04~1.55 mmol/L, 脂蛋白 $\alpha$  为 0~300 mg/L, 载脂蛋白 A I 为 1.0~1.6 g/L, 载脂蛋白 B 为 0.6~1.1 g/L, 超过此范围视为血脂异常。患者年龄段划分: $\leq 44$  岁为青年人, 45~59 岁为中年人,  $\geq 60$  岁为老年人。分析 CRC 患者术前血脂水平对术后病理分期的影响。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用  $t$  检验,多组比较采用单因素 ANOVA 检验;非正态分布的计量资料以  $M(IQR)$  表示,比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;采用 logistic 回归分析影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血脂异常的分布情况

360 例 CRC 患者中,血脂水平异常者 296 例(82.2%),其中 TC 水平异常 34 例(9.4%),TG 水平

异常 69 例(19.2%),LDL 水平异常 106 例(29.4%),HDL 水平异常 159 例(44.2%),脂蛋白 $\alpha$  水平异常 120 例(33.3%),载脂蛋白 A I 水平异常 110 例(30.5%),载脂蛋白 B 水平异常 66 例(18.3%)。

### 2.2 血脂水平在性别、年龄、肿瘤位置上的分布情况

血脂水平正常与否在性别分布上有差异( $P < 0.05$ ),在年龄及肿瘤位置分布上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1~3。

表 1 血脂水平与性别分布情况[n(%)]

血脂水平	男	女
正常	31(8.6)	33(9.2)
异常	190(52.8)	106(29.4)

表 2 血脂水平与年龄分布情况[n(%)]

血脂水平	$\leq 44$ 岁	45~59 岁	$\geq 60$ 岁
正常	5(1.4)	20(5.6)	39(10.8)
异常	16(4.4)	91(25.3)	189(52.5)

表 3 血脂水平与肿瘤位置分布情况[n(%)]

项目	直肠(n=210)	结肠(n=150)	$\chi^2$	P
TC			0.004	0.951
正常	190(52.8)	136(37.8)		
异常	20(5.5)	14(3.9)		
TG			2.881	0.090
正常	176(48.9)	115(31.9)		
异常	34(9.4)	35(9.7)		
LDL			0.185	0.667
正常	150(41.7)	104(28.9)		
异常	60(16.6)	46(12.8)		
HDL			2.112	0.146
正常	124(34.4)	77(21.4)		
异常	86(23.9)	73(20.3)		
脂蛋白 $\alpha$			0.051	0.821
正常	139(38.6)	101(28.1)		
异常	71(19.7)	49(13.6)		
载脂蛋白 A I			3.592	0.058
正常	154(42.8)	96(26.7)		
异常	56(15.5)	54(15.0)		
载脂蛋白 B			0.019	0.890
正常	171(47.5)	123(34.2)		
异常	39(10.8)	27(7.5)		

### 2.3 血脂水平在 T、N、M 分期上的分布情况

TC、TG、LDL、脂蛋白 $\alpha$ 、载脂蛋白 B 水平在不同 T、N、M 分期上的分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。T、M 分期 HDL、载脂蛋白 A I 水平组内比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 2.4 血脂水平在 TNM 分期上的分布情况

TC、TG、LDL、载脂蛋白 B 水平在 TNM 分期上

的分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); HDL、载脂蛋白 A I 水平在 TNM 分期上的分布存在差异, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

### 2.5 logistic 回归分析影响因素

在控制性别、年龄、肿瘤位置等混杂因素的前提下, 进行 logistic 回归分析。结果显示, LDL 水平是病理分期的危险因素 ( $P < 0.05$ ), TC、HDL、载脂蛋白 A I 水平是病理分期的保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

表 4 血脂水平在 T、N、M 分期上的分布情况

项目	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	TG [M(IQR), mmol/L]	LDL [M(IQR), mmol/L]	HDL [M(IQR), mmol/L]	脂蛋白 $\alpha$ [M(IQR), mg/L]	载脂蛋白 AI [M(IQR), g/L]	载脂蛋白 B [M(IQR), g/L]
T							
T <sub>1</sub>	4.78 ± 0.97	1.36(0.69)	2.62(1.35)	1.29(0.50)	200(388)	1.15(0.43)	0.86(0.33)
T <sub>2</sub>	4.70 ± 0.75	1.14(0.55)	2.52(0.80)	1.28(0.35)	199(222)	1.16(0.28)	0.81(0.25)
T <sub>3</sub>	4.62 ± 0.79	1.14(0.64)	2.60(0.89)	1.08(0.30)	197(232)	1.09(0.23)	0.81(0.25)
T <sub>4</sub>	4.41 ± 1.00	1.05(0.67)	2.50(1.07)	1.06(0.32)	226(280)	1.03(0.34)	0.79(0.26)
P	0.270	0.273	0.897	<0.001	0.420	0.021	0.988
N							
N <sub>0</sub>	4.62 ± 0.87	1.15(0.59)	2.51(1.03)	1.08(0.37)	194(211)	1.10(0.26)	0.81(0.28)
N <sub>1</sub>	4.59 ± 0.77	1.11(0.71)	2.67(0.87)	1.10(0.32)	227(302)	1.08(0.22)	0.82(0.23)
N <sub>2</sub>	4.64 ± 0.78	1.17(0.59)	2.57(0.80)	1.08(0.37)	206(318)	1.09(0.21)	0.80(0.24)
P	0.928	0.810	0.203	0.433	0.514	0.131	0.780
M							
M <sub>0</sub>	4.62 ± 0.84	1.14(0.63)	2.56(0.95)	1.10(0.35)	195(223)	1.10(0.24)	0.81(0.26)
M <sub>1</sub>	4.54 ± 0.72	1.19(0.62)	2.76(0.87)	1.03(0.21)	271(308)	0.98(0.19)	0.80(0.22)
P	0.570	0.598	0.152	0.001	0.105	<0.001	0.469

表 5 血脂水平在不同 TNM 分期上的分布情况

项目	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	TG [M(IQR), mmol/L]	LDL [M(IQR), mmol/L]	HDL [M(IQR), mmol/L]	脂蛋白 $\alpha$ [M(IQR), mg/L]	载脂蛋白 AI [M(IQR), g/L]	载脂蛋白 B [M(IQR), g/L]
I 期	4.77 ± 0.83	1.18(0.57)	2.52(0.94)	1.25(0.42)	199(229)	1.16(0.32)	0.81(0.30)
II 期	4.55 ± 0.92	1.13(0.61)	2.50(1.08)	1.07(0.29)	185(182)	1.09(0.25)	0.79(0.29)
III 期	4.63 ± 0.77	1.12(0.68)	2.63(0.88)	1.10(0.33)	215(322)	1.11(0.21)	0.81(0.24)
IV 期	4.54 ± 0.72	1.19(0.62)	2.76(0.87)	1.03(0.21)	271(308)	0.98(0.19)	0.80(0.22)
P	0.397	0.588	0.169	<0.001	0.251	<0.001	0.810

表 6 logistic 回归分析影响因素

项目	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
T 分期						
LDL(mmol/L)	1.118	0.448	6.228	3.059	1.271~7.360	0.013
HDL(mmol/L)	-1.672	0.617	7.345	0.188	0.056~0.629	0.007
N 分期						
LDL(mmol/L)	0.914	0.413	5.183	2.494	1.140~5.760	0.023
M 分期						
载脂蛋白 A I (g/L)	-3.430	1.454	5.566	0.032	0.002~0.560	0.018
TNM 分期						
TC(mmol/L)	-0.525	0.224	4.639	0.592	0.366~0.954	0.031
LDL(mmol/L)	1.367	0.394	12.018	3.924	1.811~8.499	0.001
载脂蛋白 A I (g/L)	-1.780	0.682	6.801	0.169	0.044~0.643	0.009

### 3 讨论

CRC 在全球癌症中的发病率和死亡率位居前列, 一直是医学研究的热点问题。目前认为脂质代谢改变是许多癌症的突出性改变之一。癌细胞利用脂质

代谢来获取增殖、存活、侵袭、转移所需的能量及生物膜所需的组分, 导致细胞能量失衡、信号传导中断、基因表达异常及蛋白质分布破坏, 从而促进肿瘤的生长和新生血管形成<sup>[5-7]</sup>。有研究表明脂质代谢在性别上

存在差异,这可能与性激素表达相关,因为肝脏不仅是脂质代谢的主要器官,还是性激素表达的靶器官<sup>[8-9]</sup>,这一理论与本研究中血脂异常在性别上存在差异的结论相符合。在 CRC 肿瘤位置分布上脂质代谢结果也存在着差异,有研究证实直肠癌与结肠癌血脂水平的差异明显,这可能与直肠癌和结肠癌的胚胎起源、形态学、生理及代谢特点不同有关<sup>[10]</sup>。本研究中暂未发现血脂正常与否在 CRC 肿瘤位置分布上存在差异,这可能与研究样本量中 CRC 例数分布不均及样本量偏小有关。

血脂水平与 CRC 病理分期之间的关系是近年来的研究热点。有研究表明,脂质状态紊乱与 CRC 的发生密切相关<sup>[4,11]</sup>。本研究显示:TC、HDL、载脂蛋白 A I 水平是结直肠癌病理分期的保护因素,LDL 水平是病理分期的危险因素。目前 TC、LDL、HDL 和载脂蛋白 A I 对于 CRC 病理分期的影响可从以下几方面解释:(1)脂筏是构成细胞膜的重要结构,胆固醇作为细胞膜脂筏的调节因子,其代谢分子包括氧化甾醇<sup>[12]</sup>和胆汁酸<sup>[13]</sup>等,参与调节恶性肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡过程,能够促进恶性肿瘤细胞的生长和转移。其中胆汁酸对肠道微生物菌群的影响较为突出,通过控制肠道共生菌群的生长、维持肠道黏膜屏障的完整性及调节免疫系统来影响肠道环境<sup>[14-15]</sup>。而越来越多的证据揭示了肠道微生物菌群的失衡对 CRC 的促进作用<sup>[16-17]</sup>。胆固醇代谢异常、胆汁酸分泌失调致使肠道菌群紊乱,肠道黏膜屏障及免疫调节功能失常,CRC 患病风险增加,从而进一步加重胆固醇代谢异常,形成恶性循环。(2)HDL 是迄今为止最复杂的脂蛋白颗粒,与其主要蛋白质成分载脂蛋白 A I 参与胆固醇的逆向转运过程,在人体代谢中的作用包括抗氧化、抗炎症、抗凋亡、抗血栓形成及免疫调节等功能<sup>[18-20]</sup>;有研究显示 CRC 患者的血清 HDL 水平降低<sup>[21]</sup>。也有荟萃分析表明,HDL 水平每增加 10 mg/dL,癌症风险降低 36%<sup>[22]</sup>,这与本研究结论相符。但也有研究表明,HDL 水平与某些癌症风险之间呈正相关性<sup>[23-24]</sup>。因此,目前关于 HDL 与癌症之间的积极或是消极关系仍有待进一步的研究。根据不同类别癌症发病机制的差异性,研究 HDL 与不同类别癌症之间的关系或可作为后续研究的切入点。(3)LDL 是一种能携带胆固醇从肝脏到外周组织和器官的脂蛋白颗粒,协助胆固醇对机体产生作用,研究证实血清 LDL 水平与癌症风险增加之间存在关联,不完全排除因果关系<sup>[25]</sup>,甚至有研究提出利用 LDL 修饰的纳米粒子进行肿瘤靶向药物的递送,为癌症的治疗提供了新型抗癌方向<sup>[26-27]</sup>。LDL 水平越高,外周胆固醇沉积越多,其代谢产物对机体影响越大,恶性肿瘤发生风险越高,肿瘤侵袭及进展的能力越强。

综上所述,本研究发现血脂水平与 CRC 的发生、发展密切相关,也进一步为 CRC 的无创筛查和预防

提供了新的方向和思路,同时证明了从脂质代谢方面对 CRC 进行靶向治疗的可能性。但本研究也存在不足之处,样本量偏少及数据类型分布不均,同时病例存在地域局限性,受环境、生活方式及饮食习惯等因素影响,后期采取多中心、大样本量的临床研究以验证。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] MONTALBAN-ARQUES A, SCHARL M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. EBioMedicine, 2019, 48:648-655.
- [3] OCVIRK S, WILSON A S, APPOLONIA C N, et al. Fiber, Fat, and colorectal cancer: new insight into modifiable dietary risk factors[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2019, 21(11):62.
- [4] OCVIRK S, O'KEEFE S. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2021, 73:347-355.
- [5] BIAN X, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20201606.
- [6] 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.
- [7] PAKIET A, KOBIELA J, STEPNOWSKI P, et al. Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1):29.
- [8] KUR P, KOLASA-WOLOSUK A, MISIAKI EWICZ-HAS K, et al. Sex hormone-dependent physiology and diseases of liver[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(8):2620.
- [9] PALMISANO B T, ZHU L, ECKEL R H, et al. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism[J]. Mol Metab, 2018, 15:45-55.
- [10] 高成业, 李德辉, 类成刚, 等. 直肠癌与结肠癌血脂水平的差异性研究[J/CD]. 临床普外科电子杂志, 2017, 5(4):23-26.
- [11] GONG J, LIN Y, ZHANG H, et al. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal

- cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 267.
- [12] CHIMENTO A, CASABURI I, AVENA P, et al. Cholesterol and its metabolites in tumor growth; therapeutic potential of statins in cancer treatment [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:807.
- [13] SILVENTE-POIROT S, DALENC F, POIROT M. The effects of cholesterol-derived oncometabolites on nuclear receptor function in cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4803-4808.
- [14] SHAPIRO H, THAISS C A, LEVY M, et al. The cross talk between microbiota and the immune system; metabolites take center stage [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 30:54-62.
- [15] STENMAN L K, HOLMA R, EGGERT A, et al. A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(3): 227-234.
- [16] WONG S H, YU J. Gut microbiota in colorectal cancer; mechanisms of action and clinical applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704.
- [17] YACHIDA S, MIZUTANI S, SHIROMA H, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 968-976.
- [18] ERTEK S. High-density lipoprotein (HDL) dysfunction and the future of HDL [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(5): 490-498.
- [19] CHIESA S T, CHARAKIDA M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2): 207-219.
- [20] BAINS Y, CACCAVELLO R, KOTANI K, et al. Paraoxonase 1, HDL subclasses and post surgery acute inflammation; a pilot study [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(6): 192.
- [21] ZELJKOVIC A, VEKIC J, MIHAJLOVIC M, et al. Revealing the role of high-density lipoprotein in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3352.
- [22] JAFRI H, ALSHEIKH-ALI A A, KARAS R H. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2846-2854.
- [23] MARTIN L J, MELNICHOUK O, HUSZTI E, et al. Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer; a nested case-control study using multiple time points [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5): djv032.
- [24] PIRRO M, RICCIUTI B, RADER D J, et al. High density lipoprotein cholesterol and cancer; marker or causative? [J]. *Prog Lipid Res*, 2018, 71: 54-69.
- [25] BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, STENDER S, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer; a mendelian randomization study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(6): 508-519.
- [26] SHI G, LI J, YAN X, et al. Low-density lipoprotein-decorated and Adriamycin-loaded silica nanoparticles for tumor-targeted chemotherapy of colorectal cancer [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(4): 479-487.
- [27] DI L, MAISEYEU A. Low-density lipoprotein nanomedicines; mechanisms of targeting, biology, and theranostic potential [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 408-421.

(收稿日期: 2022-12-15 修回日期: 2023-05-12)

(编辑: 唐 璞)