

恶性肿瘤患者血脂管理中国专家共识

中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会专家组

通信作者: 姚和瑞, 中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤内科, 广州 510120, Email: yaoherui@163.com; 马飞, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 100021, Email: drmafei@126.com

【摘要】 恶性肿瘤患者常合并血脂异常,血脂异常既与恶性肿瘤疾病有关,又与疾病治疗有关。中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会专家组总结了恶性肿瘤患者血脂异常的发生率和特征,汇总了常见抗肿瘤药物血脂异常的特点和发生机制,对抗肿瘤药物进行血脂异常危险分层,并制定血脂异常治疗及监测原则。专家参考国内外研究进展,结合中国临床经验制定了相应的血脂异常防治指引,旨在为临床医师提供切实可行的恶性肿瘤血脂管理策略,推进中国恶性肿瘤血脂异常的管理。

【主题词】 恶性肿瘤; 血脂; 危险分层; 专家共识

基金项目: 科技部国家科技重大专项 (2020ZX09201-021); 国家自然科学基金 (81572596、U1601223、81972471); 广东省自然科学基金 (2017A030313828); 中山大学临床研究 5010 培育项目 (SYS-C-201801); 广州市科技局项目 (201704020131)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210415-00321

Chinese expert consensus on lipid management in patients with malignancy
Integrative Cardio-Oncology Society of China Anti-Cancer Association
Corresponding authors: Yao Herui, Department of Oncology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China, Email: yaoherui@163.com; Ma Fei, Department of Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: drmafei@126.com

【Abstract】 Patients with malignant tumors are often combined with dyslipidemia, and dyslipidemia is associated with both malignant tumor disease and treatment. The expert group of the Integrative Cardio-Oncology Society of China Anti-Cancer Association summarized the incidence rate and characteristics of dyslipidemia in patients with malignant tumors, and the characteristics and mechanisms of dyslipidemia induced by common antineoplastic drugs, stratified the risk of dyslipidemia in antineoplastic drugs, then formulated the principles of dyslipidemia treatment and monitoring. This consensus refers to domestic and abroad research progress, combined with China's clinical experience to formulate the corresponding prevention and treatment of dyslipidemia. The present consensus provides practical strategies for clinicians in the management of dyslipidemia in malignant tumors and promotes the management of dyslipidemia in malignant tumors in China.

【Subject words】 Malignancy; Lipids; Risk stratification; Expert consensus

Fund programs: National Science and Technology Major Project (2020ZX09201-021); National Natural Science Foundation of China (81572596, U1601223, 81972471); Guangdong Natural Science Foundation (2017A030313828); Sun Yat-Sen Clinical Research Cultivating Program (SYS-C-201801); Guangzhou Science and Technology Bureau Project (201704020131)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210415-00321

脂类是三大营养物质之一,脂类除能量供应及能量储存外,还发挥着重要的作用:(1)脂类是细胞的主要构成元素之一,细胞膜的主要成分包括磷脂(甘油磷脂和鞘磷脂)、胆固醇,脂类代谢的改变会直接影响细胞膜的合成,进而影响细胞的增殖;(2)脂类是细胞生命活动中的关键活性分子之一。多种脂类分子直接或间接参与各类细胞信号转导、炎症和

血管的调节过程。脂类代谢异常不仅与心血管疾病发生密切相关,还与肿瘤发生、发展、侵袭和转移等密切相关^[1]。肿瘤细胞脂类代谢异常表现为不受控的脂肪酸从头合成及脂类合成增强,为肿瘤细胞持续增殖提供相应的微环境。肿瘤宿主的脂类代谢相对复杂,在脂类代谢合成异常的同时,可存在不同程度的外源性脂类利用障碍,从而诱发肿瘤患者血脂异常。

由于国内外目前尚无针对肿瘤患者血脂异常规范化诊断的指引,鉴于此,中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会启动《恶性肿瘤患者血脂管理中国专家共识》的撰写,为肿瘤临床工作者提供相应的血脂管理规范化指引,有效地降低肿瘤患者血脂异常相关性心血管疾病的发生风险,改善肿瘤患者的心血管疾病状况。

一、肿瘤患者血脂异常的流行病学

肿瘤患者常合并其他疾病,约 55% 的肿瘤患者至少合并 1 种其他疾病,而心血管疾病是最常见的合并症之一^[2]。高脂血症是动脉粥样硬化性心脏病的重要危险因素,恶性肿瘤患者尤其是老年肿瘤患者,常合并高脂血症,且肿瘤相关治疗亦可影响血脂代谢,诱发或加重血脂异常,进一步增加肿瘤患者的心血管事件风险^[3]。

(一) 肿瘤患者合并血脂异常的流行病学

循证医学研究提示,高血脂可能促进恶性肿瘤的发生与发展,如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等^[4]。由于肿瘤本身因素可导致肿瘤患者体内物质代谢发生明显改变,肿瘤患者脂类代谢的主要改变为脂肪组织分解动员增强、外源脂类利用下降、血浆脂蛋白乳糜微粒、极低密度脂蛋白(very low density lipoproteins, VLDL)和甘油三酯(triglyceride, TG)升高。因此,肿瘤患者常合并血脂异常,如不及时纠正血脂异常,长期脂类代谢异常会诱发肿瘤患者储存脂肪耗竭,严重时可发生骨骼肌蛋白分解,从而使肿瘤患者发生整体性消瘦,体重逐渐下降,严重者甚至可诱发或加重肿瘤恶液质,因此,脂类代谢异常是恶液质的重要相关因素之一^[5]。纠正肿瘤患者异常血脂可在一定程度上缓解恶液质的出现,有利于肿瘤疾病的预后。

1. 高胆固醇饮食与肿瘤发生的流行病学:脂质代谢在肿瘤组织中异常活跃,是恶性肿瘤新陈代谢的标志之一^[6],而高胆固醇摄取与肿瘤的出现有明显的关联性。有研究显示,不同水平胆固醇的摄入会影响肿瘤发生的风险,饮食中高胆固醇的摄入可能增加食道癌的风险($OR = 1.424, 95\% CI: 1.191 \sim 1.704$),按疾病类型进行亚组分析,饮食中胆固醇的摄入量与食管腺癌和食管鳞状细胞癌的发生有明显相关性^[7]。此外,高胆固醇的摄入亦会增加胰腺癌(每天摄入 100 mg 胆固醇,胰腺癌风险增加 8%)^[8]和卵巢癌(每天摄入 50 mg 胆固醇,卵巢癌风险增加 1%)^[9]的发生风险。但对乳腺癌,饮食中的胆固醇与乳腺癌之间为非线性关系,当胆固醇摄入量 >370

mg/d 时,增加乳腺癌的发病率^[10]。

2. 血脂异常与肿瘤发生的流行病学:胆固醇在肿瘤细胞的增殖、侵袭和耐药中也起着至关重要的作用。肿瘤组织和癌细胞中胆固醇的含量和组成与正常组织不同^[11-12],胆固醇的氧化产物[如 22(R)-HC、25-HC、27-HC 和 6-氧代-3 β -胆甾醇]可以通过调控糖皮质激素受体、雌激素受体来促进或抑制肿瘤的进展。与非肿瘤细胞比较,肿瘤细胞可产生更多的促癌氧化胆固醇和更少的抑癌氧化胆固醇^[13]。血脂异常可为癌细胞提供更多的胆固醇,诱发癌细胞产生更多的促癌氧化胆固醇,从而增加肿瘤的发生风险。

OFFSPRING 研究纳入 3 278 名成年人,极高低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-c)血症和低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)人群的恶性肿瘤风险更高^[14]。一项韩国大型前瞻性研究结果显示,男性合并高胆固醇血症(≥ 240 mg/L)可明显增加前列腺癌和结肠癌的发病率,而女性则相反,胆固醇 <160 mg/L 时,肿瘤的发病率更高,然而高胆固醇血症患者的肺癌、肝癌和胃癌发生率相对较低^[15]。一项对 12 项前瞻性研究的荟萃分析结果显示,对不论患癌部位的患者进行恶性肿瘤检查,均发现总胆固醇(total cholesterol, TC)与恶性肿瘤发生风险之间存在反比关系^[16]。需注意 TC 和 HDL-c 之间的区别,其中低 HDL-c 是代谢综合症的一个组成部分。有研究显示,在乳腺癌中,学者已观察到 HDL-c 与恶性肿瘤风险呈负相关^[17]。更年期状态可能会影响胆固醇对乳腺癌的影响。有研究显示,低 HDL-c 血症与绝经后乳腺癌的风险增加有关^[18-19],但在其他研究与绝经前乳腺癌有关^[20]。

(二) 肿瘤治疗引起血脂异常的流行病学

除了肿瘤疾病本身可引起血脂异常,抗肿瘤治疗可引起血脂异常,从而增加心血管事件的发生,并且心血管事件死亡逐渐成为肿瘤患者的主要死亡原因。

在乳腺癌治疗中,BIG1-98 试验纳入 8 010 例激素受体阳性绝经后早期乳腺癌患者,结果显示,来曲唑组和他莫昔芬组患者治疗期间出现至少 1 次高脂血症的发生率分别为 43.6% 和 19.2%^[21]。BIG1-98 试验评估了来曲唑与他莫昔芬心血管事件的发生率,对 8 010 例女性进行了心血管事件随访,随访 25.8 个月时,来曲唑组与他莫昔芬组患者的心血管事件(致死性心肌梗死、Q 波心肌梗死、非 Q 波心肌梗死、不稳定型心绞痛或需要血运重建的严重心绞痛)的发生率分别为 4.1% (162/3 975) 和 3.8%

(153/3 988);随访 12.6 年时,来曲唑组与他莫昔芬组患者心梗的发生率分别为 3.9/1 000(人·年)、3.4/1 000(人·年),来曲唑组与他莫昔芬组患者其他心血管事件(原发性高血压、心律失常、致死性心肌梗死或需要血运重建的心绞痛)的发生率分别为 8.4/1 000(人·年)和 3.0/1 000(人·年)^[22]。

在前列腺治疗中,一项研究纳入 3 项前瞻性多中心临床试验(149-98-02^[23]、149-98-03^[24]、149-9903^[25]),共入组 1 102 前列腺癌患者,研究者研究阿巴瑞克、亮丙瑞林、亮丙瑞林+比卡鲁胺三组对血脂的影响,治疗 85 d 后,与基线相比,阿巴瑞克组患者 TG、TC、HDL-c、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)水平分别较基线上升 52%、20%、15%和 2%($P<0.01$),亮丙瑞林组较基线分别上升 41%、26%、19%和 6%($P<0.01$),亮丙瑞林+比卡鲁胺组较基线分别上升 36%、33%、15%和 15%($P<0.01$)^[23]。该研究表明,阿巴瑞克可明显增加血脂水平,不仅表现为高 TG、高 TC,还表现为增加 HDL-c。

在非小细胞肺癌免疫治疗中,KEYNOTE-010 是一项帕博利珠单抗对比多西他赛的Ⅱ~Ⅲ期临床研究,纳入 1 034 例肿瘤程序性死亡受体配体 1 表达呈阳性且既往接受过至少一种化疗方案的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者,其中表皮生长因子受体或间变性淋巴瘤激酶阳性的患者已接受过相应的

靶向药治疗;患者按 1:1:1 分组分别给予标准剂量 2 mg/kg 帕博利珠单抗、高剂量 10 mg/kg 帕博利珠单抗或 75 mg/m² 多西他赛,所有方案均为每 3 周 1 次;结果表明,帕博利珠单抗高剂量组患者高 TG 血症的发生率为 2%,3 级以上高 TG 血症发生率为 0.9%^[50]。

二、肿瘤患者血脂异常相关心血管疾病的危险因素

1. 普通人群共有危险因素:血脂异常并非肿瘤患者特有,而是普通人群普遍存在的常见疾病之一,普通人群血脂异常主要的共有因素包括:(1)高血压;(2)糖尿病;(3)肥胖:体质量指数 ≥ 28 kg/m²;(4)吸烟;(5)年龄:女性 ≥ 55 岁,男性 ≥ 45 岁;(6)不良饮食习惯;(7)遗传因素:家族性高脂血症者;(8)冠心病或其他心血管事件疾病家族史:尤其是直系亲属中有早发冠心病或其他心血管事件疾病者(男性一级亲属发病年龄 <55 岁,女性一级亲属发病年龄 <65 岁)。

2. 肿瘤治疗相关危险因素:肿瘤治疗可引起高脂血症,常见的因素包括:化疗药物,内分泌治疗药物,靶向药物,免疫治疗,放疗等,其详细临床研究、影响血脂的机制及血脂异常危险分层具体汇总见表 1。

三、肿瘤患者血脂异常的治疗指引

(一)肿瘤患者血脂异常主要控制靶标

表 1 抗肿瘤药物治疗对血脂影响的临床研究结果汇总							
抗肿瘤治疗	研究	对照组	样本量 (例)	对血脂的影响	影响血脂的机制	血脂异常危险分层	
						高甘油三酯血症	高胆固醇血症
卡培他滨 ^a	Michie 等 ^[26]	空白对照	304	约 3.7% 的患者出现高脂血症	卡培他滨直接降低脂蛋白脂肪酶和肝脏三酰甘油脂肪酶的活性 ^[27] ,从而引起高脂血症	高危(3.85)	高危(1.54)
替莫唑胺 ^a	Jaecle 等 ^[28]	空白对照	88	3 级高 TG 血症发生率为 4.5%,4 级高 TG 血症发生率为 2.3%	替莫唑胺可能抑制溶酶体功能,预防胆固醇从低密度脂蛋白中提 取,从而造成溶酶体相关膜蛋白-1 和脂肪滴的累积 ^[29]	低危(0.79)	低危(0.64)
托泊替康 ^a	Vo 等 ^[30]	空白对照	21	高 TG 发生率为 38.1%、高 TC 血症发生率为 23.8%,其中 3 级以上高 TG 发生率为 9.5%	托泊替康可抑制拓扑异构酶Ⅰ,抑制 PLTP 的合成,引起 HDL-c 的下降,从而导致高甘油三酯及高胆固醇血症 ^[31]	低危(0.37)	低危(0)
顺铂 ^a	Raghavan 等 ^[32]	空白对照	17	82.3% 的患者出现 TC 较基线升高,41% 患者出现高脂血症	顺铂可引起性腺功能下降,而性腺功能下降引起体内血糖上升及胰岛素抵抗,同时引起体内脂肪再分布,从而诱发高脂血症 ^[33]	高危(1.26)	低危(0.10)
依维莫司 ^b	BOLERO-2 研究 ^[34]	安慰剂	720	依维莫司联合依西美坦组血脂升高的发生率为 14%,而依西美坦联合安慰剂组高脂血症发生率为 2%	依维莫司减少载脂蛋白 B100 的降解,从而增加 LDL-c 的合成 ^[35] ;依维莫司还可以降低脂蛋白脂肪酶的活性,增加游离脂肪酸的水平,从而诱发血脂紊乱	高危(8.71)	高危(5.36)

续表 1:

抗肿瘤治疗	研究	对照组	样本量 (例)	对血脂的影响	影响血脂的机制	血脂异常危险分层	
						高甘油三酯血症	高胆固醇血症
替西罗莫司 ^b	Hudes G等 ^[36]	干扰素α、干扰素α+替罗莫司	626	替西罗莫司组的高脂血症发生率为 12.99%, 高 TG 血症方面发生率为 11.54%	替西罗莫司致血脂紊乱的机制与他克莫司相似	高危(30.03)	高危(8.94)
西罗莫司 ^b	Acevedo-Gadea C 等 ^[37]	无对照组	11	西罗莫司的高脂血症发生率为 22.22%	西罗莫司致血脂紊乱的机制与他克莫司相似	高危(12.99)	高危(2.59)
尼洛替尼 ^b	ENESTnd 研究 ^[38]	伊马替尼	846	尼洛替尼 300 mg 组、400 mg 组以及伊马替尼组高 TG 血症的发生率分别为 27.6%、26.7%和 3.9%	c-ABL 基因参与了胰岛素受体信号传导通路, 尼洛替尼抑制 c-ABL 基因, 从而引起胰岛素抵抗, 从而引起糖脂代谢紊乱, 诱发高脂血症 ^[39]	高危(1.34)	高危(6.59)
劳拉替尼 ^b	Crown 研究 ^[40]	克唑替尼	296	劳拉替尼高 TG 血症的发生率为 70%, III级及以上高 TG 血症发生率为 24%, 高 TC 血症的发生率为 64%, III级及以上高甘油三酯血症发生率为 20%	劳拉替尼导致血脂异常的具体机制尚未明确	高危(75.41)	高危(85.74)
舒尼替尼 ^b	Tassi 等 ^[41]	空白对照	39	69%患者出现高脂血症, 其中 TG 平均上升了 193%, 总胆固醇上升了 51.7%; LDL-c 与 HDL-c 无明显变化	舒尼替尼可作用于细胞内吞作用受体, 减少细胞对血脂的内吞, 从而引起高脂血症 ^[42-44] ; 舒尼替尼还可作用于血小板源生因子受体, 该受体可与 LDL-c 受体相关蛋白相作用, 从而增加细胞外隙的血脂转运至血中 ^[45-47]	高危(2.54)	低危(0.83)
安罗替尼 ^b	Han 等 ^[48]	安慰剂	440	安罗替尼组高 TC 血症、高 TG 血症的发生率分别为 44.6%和 41.8%	安罗替尼导致血脂异常的具体机制尚未明确	-	-
仑伐替尼 ^b	Motzer 等 ^[49]	仑伐替尼加依维莫司, 或依维莫司	153	仑伐替尼组 1~2 级高 TG 血症 10%, 4 级高 TG 血症 2%的患者发生了 1~2 级高 TC 血症 10%, 3 级高 TC 血症 4%	仑伐替尼相关的血脂异常的确切机制尚未明确	低危(0.17)	低危(0.60)
帕博利珠单抗 ^c	Keynote-006 研究 ^[50]	伊匹木单抗	834	帕博利珠单抗组高 TG 血症发生率 43%, 3 级以上高 TG 血症发生率为 2.6%	帕博利珠单抗可致免疫性糖尿病, 其机制可能为 PD-1 被抑制后, 可能导致 T 细胞的异常激活而破坏胰岛 β 细胞, 形成代谢综合征而诱发血脂异常 ^[51]	低危(0.36)	低危(0.29)
	KEYNOTE-010 研究 ^[50]	多西他赛	1 034	帕博利珠单抗组高 TG 血症发生率为 36%, 3 级以上高 TG 血症发生率为 1.8%			
纳武利尤单抗 ^c	Motzer 等 ^[52]	依维莫司	821	纳武利尤单抗组高 TG 血症发生率为 1%	与帕博利珠单抗类似, 其机制可能为 PD-1 被抑制后, 可能导致 T 细胞的异常激活而破坏胰岛 β 细胞, 形成代谢综合征而诱发血脂异常 ^[50-51]	低危(0.32)	低危(0.18)
他莫昔芬 ^d	Grey 等 ^[53]	空白对照	57	显著降低了 TC 和 LDL-c (分别为 12%和 19%); HDL-c 水平无变化	他莫昔芬可减少动脉 LDL 氧化和 LDL 降解, 主要为雌激素激动剂作用 ^[54-56]	高危(5.82)	高危(5.40)
托瑞米芬 ^d	Kusama 等 ^[57]	他莫昔芬	65	托瑞米芬组 HDL-c 上升 24.5%, TC 降低 23.9%, 总 TG 及 LDL-c 分别下降 6%及 8%	托瑞米芬作用机制尚未明确	高危(1.33)	高危(3.12)

续表 1:

抗肿瘤治疗	研究	对照组	样本量 (例)	对血脂的影响	影响血脂的机制	血脂异常危险分层	
						高甘油三酯血症	高胆固醇血症
来曲唑 ^d	BIG1-98 研究 ^[21]	他莫昔芬	8 010	来曲唑组和他莫昔芬组高脂血症的发生率分别为 43.6%和 19.2%	来曲唑对血脂的影响可能与其增加脂蛋白脂肪酶活性相关,在水解 TG 中能发挥关键性影响的是 LPL,TG 在极低密度脂蛋白和乳糜微粒中会受到 LPL 影响被水解为游离脂肪酸和甘油,贮存或者利用于细胞中,并且分解产物会形成 HDL,从而影响血脂水平	高危(1.86)	高危(2.84)
阿那曲唑 ^d	ATAC 研究 ^[58]	他莫昔芬	6 241	阿那曲唑高 TC 血症的发生率高于他莫昔芬(分别为 9%和 3%)	阿那曲唑致血脂紊乱的机制与来曲唑相似	低危(0.90)	高危(4.85)
依西美坦 ^d	TEAM 研究 ^[59]	他莫昔芬序贯依西美坦	142	依西美坦组的 TC、HDL-c、LDL-c 治疗前后无统计学差异,TC 稍下降	依西美坦致血脂紊乱的机制与来曲唑相似	高危(1.94)	高危(5.36)
亮丙瑞林 ^d	Smith 等 ^[60]	空白对照	100	亮丙瑞林联合安慰剂组 TC、HDL-c、LDL-c、TG 均较基线明显升高	亮丙瑞林可降低脂联素水平,而脂联素可通过促进肌肉对脂肪酸摄取及代谢,降低肌肉、肝脏、循环中游离脂肪酸与 TG 浓度。脂联素还可促进脂肪氧化和改进胰岛素敏感性,脂联素促进肌组织对脂肪酸摄取,增强肌肉中脂肪 β 氧化,降低血浆中 TG 浓度 ^[61] 。此外,亮丙瑞林可增加皮下脂肪量,引起内脏脂肪堆积,诱发代谢综合征,从而引起血脂异常	低危(0)	高危(1.37)
戈舍瑞林 ^d	Denti 等 ^[62]	空白对照	108	正常人群组 TC、LDL-c、HDL-c 均上升,TG 无明显变化;前列腺患者 TC、LDL-c、HDL-c、TG 均上升	戈舍瑞林致血脂紊乱的机制与亮丙瑞林相似	高危(1.10)	高危(1.63)
腹部放疗 ^e	van 等 ^[63]	空白对照	164	腹部放疗组能显著增加 TG 和 LDL-c(分别增加了 32%和 45%),HDL-c 水平无变化	腹部放疗可能对胰腺造成一定的损伤,对胰岛 β 细胞产生一定的杀伤作用,从而诱发胰岛素抵抗及高脂血症 ^[63]	—	—
胸部放疗 ^e	Shaikh 等 ^[64]	空白对照	180	放疗后 TG、HDL-c、LDL-c 比基线水平均明显下降	放疗可引起食欲下降,从而引起低脂血症。其次,放疗可增加不饱和脂肪酸水平的增加,从而干扰脂质的合成 ^[65]	—	—
鼻咽放疗 ^e	Huang 等 ^[66]	空白对照	130	鼻咽癌放疗组 TC、LDL-c、TG 均高于对照组	鼻咽放疗可致甲状腺功能减退症 ^[67] ,减少胆固醇向胆汁酸转化,并减弱肝脏细胞的自噬作用和脂肪酸的 β 氧化 ^[68] ,进一步引起脂代谢异常	—	—
颅内放疗 ^e	Siviero-Miachon 等 ^[69]	空白对照	56	放疗组 TC、LDL-c 均高于非放疗组	颅内放疗可引起垂体受损,从而引起促性腺激素不足,诱发高 TG,低密度脂蛋白下降 ^[70-71]	—	—
全反式维甲酸 ^f	Arrieta 等 ^[72]	安慰剂	107	ATRA 组与安慰剂组高 TG 血症发生率分别为 10%和 0	ATRA 引起高脂血症的可能机制除与 ATRA 刺激肝脏使 TC、TG 合成增加以及载脂蛋白组分比例失调有关 ^[73]	高危(1.48)	低危(0.45)
左旋门冬酰胺酶 ^f	NOPHO ALL-2008 研究 ^[74]	空白对照	92	左旋门冬酰胺酶组高 TG 血症发生率为 45.6%	左旋门冬酰胺酶引起血脂异常产生的机制可能与脂蛋白脂肪酶活性的降低后外源性乳糜微粒和内源性 VLDL-c 合成增加有关 ^[75]	高危(41.82)	高危(2.38)

续表 1:

抗肿瘤治疗	研究	对照组	样本量 (例)	对血脂的影响	影响血脂的机制	血脂异常危险分层	
						高甘油三酯血症	高胆固醇血症
糖皮质激素 ^g	Choi 等 ^[76]	空白对照	15 004	对于 60 岁以下的患者,糖皮质激素对 HDL-c、TC 无影响;对于 60 岁以上患者,糖皮质激素可增加 HDL-c,对 TC 无影响	糖皮质激素类药物可增加脂肪总量、增加游离脂肪酸的产生及其在肝脏的积累、增加胆固醇和三酰甘油的合成、促进胰岛素抵抗等作用。此外,游离脂肪酸含量的增加也会导致 VLDL-c 的增加。其次,糖皮质激素亦可提高脂蛋白脂肪酶活性,减少 TG 的清除 ^[77-79]	高危(2.74)	高危(2.21)
奥氮平 ^g	Liang 等 ^[80]	空白对照	150	奥氮平治疗组可显著增加 TG、TC、HDL-c 和 LDL-c	奥氮平可诱导 PLIN2 的过表达,从而导致脂肪微粒的增加,促进脂肪合成 ^[81] 。此外,奥氮平亦可增加脂肪氧合酶活性,促进脂肪在脂肪细胞里的合成与累积,从而诱发血脂异常 ^[82]	高危(6.78)	高危(6.69)

注: ^a为肿瘤化疗药物; ^b为肿瘤靶向药物; ^c为免疫治疗药物; ^d为内分泌治疗药物; ^e为肿瘤放疗; ^f为其他抗肿瘤药物; ^g为肿瘤辅助治疗药物; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-c: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-c: 低密度脂蛋白胆固醇; PLTP: 磷脂转移蛋白; LPL: 磷脂转移蛋白; ATRA: 全反式维甲酸; VLDL-c: 极低密度脂蛋白胆固醇; PLIN2: 脂滴包被蛋白 2; PD-1: 程序性死亡受体 1; () 内为比值比 95% 置信区间的下限; - 为无数据

LDL-c 或非 HDL-c 水平对个体或群体动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 发病危险具有独立的预测作用^[83],但由于国内外目前尚未有针对肿瘤患者血脂控制的指南与规范,本共识结合现有临床研究数据,将肿瘤患者血脂异常的主要控制靶标列为 LDL-c,次要靶标列为非 HDL-c。

(二) ASCVD 危险分层

肿瘤患者血脂异常的主要危害是增加心血管事件的发生概率,参照中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版),将肿瘤患者 ASCVD 分为极高危、高危、中危和低危 4 个分层^[84]。不同血脂水平中国人群 ASCVD 发病危险的长期观察性研究结果表明,血脂异常患者发生 ASCVD 风险的高低不仅取决于 LDL-c 或非 HDL-c 水平的高低,同时亦取决于患者伴随 ASCVD 危险因素的数量及水平^[85]。对血脂异常肿瘤患者进行 ASCVD 发病危险评估,有利于更早期识别高危 ASCVD 的肿瘤患者^[86]。肿瘤患者 ASCVD 的血脂分层标准具体为 (具体评估流程见图 1): (1) 极高危人群: 已诊断为 ASCVD 的人群。 (2) 高危人群: LDL-c ≥ 4.9 mmol/L; TC ≥ 7.2 mmol/L; LDL-c 水平为 1.8 ~ 4.9 mmol/L 且年龄为 ≥ 40 岁的糖尿病患者; TC 水平为 3.1 ~ 7.2 mmol/L 且年龄为 ≥ 40 岁的糖尿病患者; ASCVD 事件 10 年发病危险 ≥ 10%; 年龄 < 55 岁且 ASCVD 事件 10 年发病危险为 5% ~ < 10%, 同时合并 2 项普通人群共有危险因素

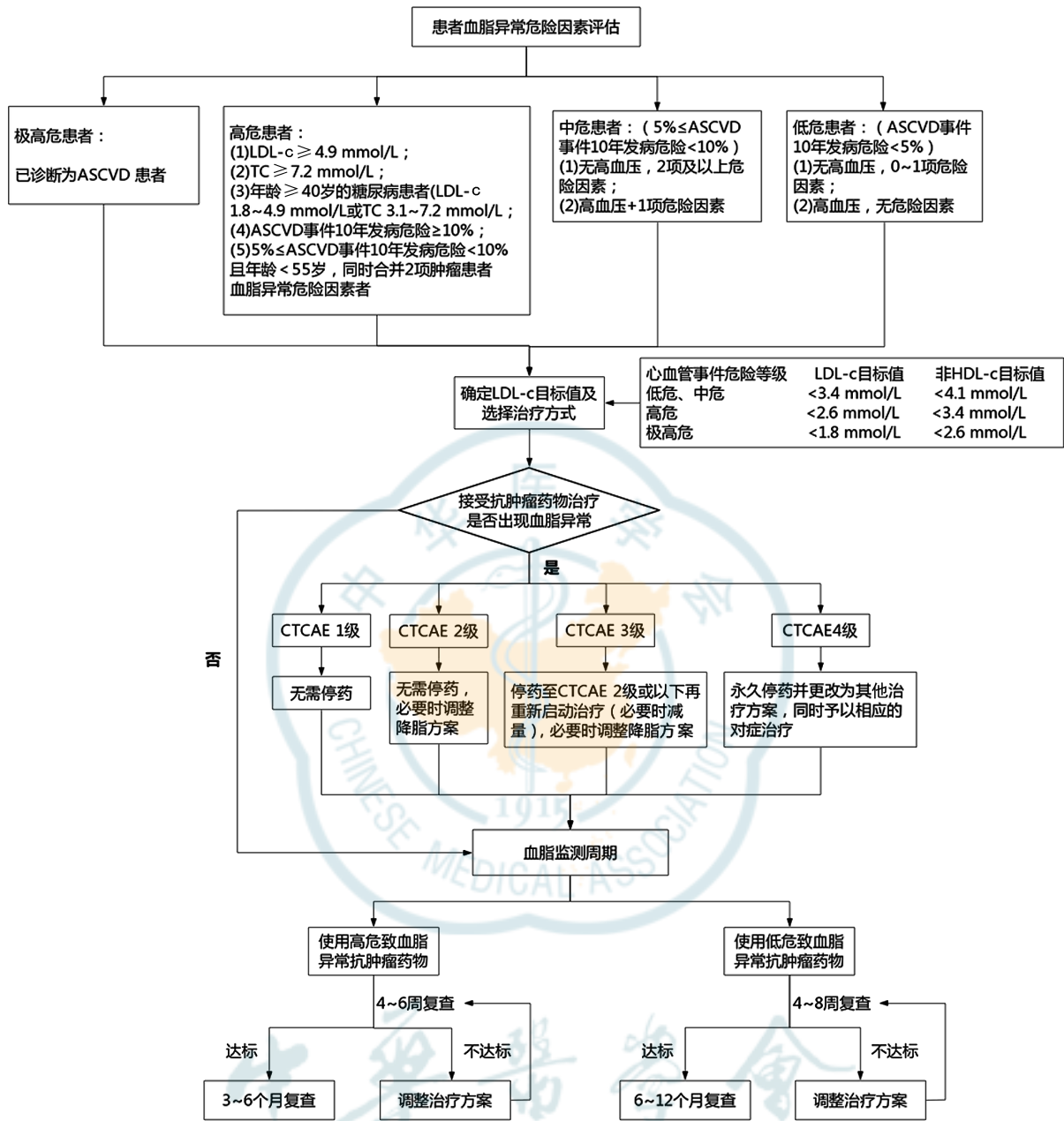
的患者。符合以上条件之一的肿瘤血脂异常患者定义为 ASVCD 高危人群。 (3) 中危人群: ASCVD 事件 10 年发病危险为 5% ~ < 10%。 (4) 低危人群: ASCVD 事件 10 年发病危险 < 5%。

(三) LDL-c 控制目标

根据肿瘤患者 ASCVD 危险分层而定,极高危患者 LDL-c 应控制在 1.8 mmol/L 以下,高危患者 LDL-c 应控制在 2.6 mmol/L 以下,中、低危患者 LDL-c 应控制在 3.4 mmol/L 以下。由于他汀类药物降脂幅度与剂量非线性关系,翻倍剂量的他汀并不能带来翻倍的降脂效果,如 LDL-c 基线水平较高的肿瘤患者使用降脂药物标准治疗 3 个月, LDL-c 仍未能达到 LDL-c 控制目标值,则应将 LDL-c 控制目标值调整为 LDL-c 至少降低 50%。少数极高危患者的 LDL-c 基线水平在降脂治疗前目标范围内,则应将 LDL-c 控制目标值调整为 LDL-c 基线值降低 30%。

(四) 抗肿瘤药物血脂异常的危险分层

目前,国内外均尚未见抗肿瘤药物血脂异常危险分层标准,本指引首先参考了抗肿瘤药物临床研究中血脂异常的临床研究情况,还参考真实世界抗肿瘤药物血脂异常数据,而真实世界数据引用美国食品药品监督管理局药物不良反应上报数据库,应用报告比值比法 (reporting odds ration, ROR) 挖掘抗肿瘤药物血脂异常的药品不良反应信号值, ROR 数值 95% 置信区间下限值 $ROR_{0.025} > 1$ 时,提示相关



注：ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病； LDL-c：低密度脂蛋白胆固醇； HDL-c：高密度脂蛋白胆固醇； TC：总胆固醇； CTCAE：常见不良反应事件评价标准

图 1 肿瘤患者血脂管理流程

抗肿瘤药物血脂异常不良事件存在相关危险信号。本共识根据 $ROR_{0.25}$ 值的大小,将抗肿瘤药物引起血脂异常分为高危 ($ROR_{0.25} > 1$)、低危 ($ROR_{0.25} \leq 1$)。替西罗莫司、西罗莫司、劳拉替尼、左旋门冬酰胺酶的 $ROR_{0.25}$ 均 > 10 ,其血脂异常风险尤为高,使用时应特别警惕。本共识未纳入的其他抗肿瘤药物,由于其血脂异常的相关临床研究证据较少,暂均列为低风险血脂异常抗肿瘤药物。

(五) 肿瘤患者血脂异常的非药物干预

主要为生活方式干预,包括戒烟、保持理想体质

量或减重、运动、调整饮食结构。(1)戒烟:不吸烟、避免吸二手烟,同时可行戒烟药物治疗或使用尼古丁替代。(2)保持理想体质量或减重:通过运动、控制饮食及行为训练维持或减轻体质量,保持体质指数 $\geq 20\text{ kg/m}^2$ 且 $\leq 24\text{ kg/m}^2$,腰围 $< 80\text{ cm}$ 。(3)运动:每周至少坚持 150 min 中等强度的有氧运动,如走路、慢跑、骑车、游泳、跳舞等。(4)调整饮食结构:许多膳食方法可影响血脂变化,增加多种水果、蔬菜的摄入,调整饮食结构有利于血脂达标。

(六) 肿瘤患者血脂异常的药物干预

具有充足循证医学证据的肿瘤患者血脂异常治疗药物为羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂(他汀类),其他的调脂药物如苯氧芳酸类(贝特类)、肠道胆固醇吸收抑制剂等目前循证医学证据尚不充分。如果生活方式调节仍未能使血脂达标的患者,则需要启动调脂药物治疗。调脂药物主要包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)、苯氧芳酸类(贝特类)、烟酸类、胆酸螯合剂(树脂类)、肠道胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型等。

1. 他汀类药物治疗:他汀类药物的作用机制为选择性竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,同时反馈性增加肝脏细胞膜表面低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体的数量,使血清胆固醇清除增加,降低血脂水平。循证医学证据表明,他汀类药物不仅可以改善心血管疾病的预后,还能改善乳腺癌患者的全因死亡率。一项荟萃分析结果显示,他汀类药物的使用可以降低乳腺癌患者的全因死亡率,尤其是脂溶性他汀类药物可明显改善死亡率($HR = 0.57, 95\% CI: 0.46 \sim 0.70$)^[87],但该结论仍需大规模的前瞻性研究证实该结论,由于脂溶性他汀类药物为优选药物仍未被充分证实,因此,本共识推荐脂溶性、水溶性他汀类药物均可作为肿瘤患者血脂异常的治疗药物。他汀的初始给药剂量应根据患者血脂目标选择而定,常规推荐中等强度的他汀作为肿瘤患者血脂异常的初始给药剂量,如瑞舒伐他汀 5~10 mg,阿托伐他汀 10~20 mg,辛伐他汀 20~40 mg,氟伐他汀 80 mg,匹伐他汀 2~4 mg,普伐他汀 40 mg,洛伐他汀 40 mg。

2. 贝特类药物治疗:贝特类药物可激活过氧化物酶增殖体激活受体,诱导脂蛋白酯酶表达,促进富含甘油三酯的脂蛋白颗粒中甘油三酯水解,同时促进肝脏摄取脂肪酸和抑制肝脏合成 TG,从而降低 TG 水平。有研究显示,与安慰剂组比较,高 TG 伴低 HDL-c 人群非诺贝特组的心血管事件 HR 为 0.91,但对于总体死亡率差异无统计学意义^[78-80]。临床常用的贝特类调脂药物的用法用量为非诺贝特 0.1 g/次,3 次/d 或缓释胶囊 0.2 g/次,1 次/d;吉非罗齐 0.3~0.6 g/次,2 次/d;苯扎贝特 0.2~0.4 g/次,3 次/d。

3. 胆固醇吸收抑制剂:依折麦布的主要作用靶点为甾醇甾体,依折麦布通过附着在小肠绒毛上皮的刷状缘,选择性抑制小肠胆固醇转动蛋白,从而抑制胆固醇的吸收,最终降低血浆胆固醇水平。在他

汀类药物治疗基础上加用烟酸、贝特类药物都未能产生额外的临床获益,但是,在 IMPROVE-IT 试验中,依折麦布与辛伐他汀联合治疗却可使患者心血管死亡、心肌梗死和卒中发生率下降 2%,此外,两组间恶性肿瘤、肌肉和胆囊相关事件发生率无明显差异,证实了依折麦布与瑞舒伐他汀联合治疗的安全性^[88]。依折麦布常规用法用量为 10 mg/次,1 次/d,其常见不良反应为头痛与消化道反应,与他汀联用时可发生肌痛与转氨酶增高等不良反应。

4. 降脂药物联用原则:一般情况下,不推荐他汀类药物常规与其他降脂类药物联合使用,他汀类作为肝药酶 P450 的底物,常可与其他降脂药物发生相互作用,从而可显著增加他汀药物的肝损风险及肌肉不良反应。当肿瘤血脂异常患者使用他汀类药物降脂后血脂水平仍未达标,可考虑他汀类药物联合依折麦布、贝特类或烟酸类药物。但由于吉非贝齐无降低 LDL-c 的效果,与他汀类联合使用可能增加横纹肌溶解或肌病的并发症,二者应尽量避免联合使用。患者因不良反应无法耐受他汀类药物时,可考虑换用其他降脂药物治疗。

(七)肿瘤患者血脂监测周期

不同抗肿瘤药物致血脂异常风险不同,因此,对于高危血脂异常药物的监测周期较低危血脂异常药物监测周期短,具体如下。

1. 高危血脂异常抗肿瘤药物:初始监测周期为 4~6 周,给予降脂药物后 4~6 周复查血脂、肝功能、肌酸激酶,若无特殊情况,且血脂水平达标,则监测周期可延长为 3~6 个月复查 1 次,连续达标者可每年复查 1 次。

2. 低危血脂异常抗肿瘤药物:初始监测周期为 4~8 周,给予降脂药物后 4~8 周复查血脂、肝功能、肌酸激酶,若无特殊情况,且血脂水平达标,则监测周期可延长为 6~12 个月复查 1 次,连续达标者可每年复查 1 次。

3. 血脂未达标后监测周期的调整:如血脂水平未能达标,则需要调整降脂治疗方案,可增加降脂药物剂量或更换其他降脂药物,必要时可采用不同作用机制的降脂药物联用降脂方案进行治疗,在调整治疗方案后 4~6 周复查血脂、肝功能、肌酸激酶。根据患者血脂水平是否达标,后续监测周期同前所述。

四、结语

规范管理恶性肿瘤患者血脂异常,有助于提高患者的预后,中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会专家组制定本共识有助于临床医师加强恶性肿瘤患

者的血脂管理,有助于临床医师甄别常见抗肿瘤药物引起血脂异常,确保患者在肿瘤治疗时血脂得到较好地管理,并通过多学科会诊讨论的模式调脂方案与抗肿瘤治疗方案的用药安全,兼顾化疗疗效与调脂疗效。

专家组组长 张志仁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科)、姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤内科)、马飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、邵群(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科)

共识执笔人 姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤内科)、马飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、邵群(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科)、何志超(中山大学孙逸仙纪念医院药理学部)

共识参编人员(按姓氏汉语拼音字母排序) 卜军(上海交通大学医学院附属仁济医院内科)、陈佳艺(上海交通大学医学院附属瑞金医院放疗科)、程蕾蕾(复旦大学附属中山医院心脏超声诊断科)、黄辉(中山大学附属第八医院心内科)、李悦(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科)、李志高(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、刘海霞(重庆市肿瘤医院心内科)、刘红(天津医科大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤科)、刘彤(天津医科大学附属第二医院心内科)、汪颖(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺内科)、王军(河北医科大学第四医院放射科)、王殊(北京大学人民医院乳腺外科)、伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院药理学部)、伍伟锋(广西医科大学心内科)、夏云龙(大连医科大学附属第一医院心内科)、谢晓冬(解放军北部战区总医院肿瘤科)、徐明(北京大学第三医院心内科)、徐向英(中山大学附属第三医院放疗科)、杨金亮(四川省华西医院生物治疗国家重点实验室)、于世英(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科)、余鹰(天津医科大学基础医学院)、张红梅(第四军医大学西京医院肿瘤科)、张梅(山东大学齐鲁医院心内科)、张英梅(复旦大学附属中山医院心内科)、张宇辉(中国医学科学院阜外医院心衰重症监护病区)、张玉玲(中山大学孙逸仙纪念医院心内科)、朱天刚(北京大学人民医院心内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cheng C, Geng F, Cheng X, et al. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1):27. DOI:10.1186/s40880-018-0301-4.
- [2] 杨亚柳, 彭道泉. 肿瘤及其治疗中的血脂问题[J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23(5):375-378. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2018.05.005.
- [3] Yang YL, Peng DQ. Lipid metabolism in cancer and its treatment[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2018, 23(5):375-378. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2018.05.005.
- [4] Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the “silver tsunami”: prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(7):1029-1036. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-16-0133.
- [5] Long J, Zhang C, Zhu N, et al. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(5):778-791.
- [6] Nomura DK, Cravatt BF. Lipid metabolism in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(10):1497-1498. DOI:10.1016/j.bbailip.2013.08.001.
- [7] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1):27-47. DOI:10.1016/j.cmet.2015.12.006.
- [8] Jin Y, Yang T, Li D, et al. Effect of dietary cholesterol intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9):4059-4068. DOI:10.1177/0300060519865632.
- [9] Chen H, Qin S, Wang M, et al. Association between cholesterol intake and pancreatic cancer risk: evidence from a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8243. DOI:10.1038/srep08243.
- [10] Sadeghi A, Shab-Bidar S, Parohan M, et al. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(6):939-953. DOI:10.1080/01635581.2019.1595049.
- [11] Li C, Yang L, Zhang D, et al. Systematic review and meta-analysis suggest that dietary cholesterol intake increases risk of breast cancer[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(7):627-635. DOI:10.1016/j.nutres.2016.04.009.
- [12] Ding X, Zhang W, Li S, et al. The role of cholesterol metabolism in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(2):219-227.
- [13] Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The role of cholesterol in cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8):2063-2070. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2613.
- [14] 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. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-1487.
- [15] Mainous AG 3rd, Wells BJ, Koopman RJ, et al. Iron, lipids, and risk of cancer in the framingham offspring cohort[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(12):1115-1122. DOI:10.1093/aje/kwi131.
- [16] Kitahara CM, Berrington de González A, Freedman ND, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12):1592-1598. DOI:10.1200/JCO.2010.31.5200.
- [17] Wu B, Teng L, He D, et al. Dose-response relation between serum total cholesterol levels and overall cancer risk: evidence from 12 prospective studies involving 1,926,275 participants[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 70(4):432-441. DOI:10.1080/09637486.2018.1529147.
- [18] 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. DOI:10.1017/S000711451500183X.
- [19] Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(15):1152-1160. DOI:10.1093/jnci/djh216.
- [20] Ni H, Liu H, Gao R. Serum lipids and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142669. DOI:10.1371/journal.pone.0142669.
- [21] Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, et al. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study[J]. *Ann Epidemiol*, 2008, 18(9):671-677. DOI:10.1016/j.annepidem.2008.06.006.
- [22] Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26):2747-2757. DOI:10.1056/NEJMoa052258.
- [23] Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, et al. Adjuvant letrozole and tamoxifen alone or sequentially for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: long-term follow-up of the BIG 1-98 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2):105-114. DOI:10.1200/JCO.18.00440.
- [24] Yannucci J, Manola J, Garnick MB, et al. The effect of androgen deprivation therapy on fasting serum lipid and glucose parameters[J]. *J Urol*, 2006, 176(2):520-525. DOI:10.1016/j.juro.2006.03.057.
- [25] McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer[J]. *Urology*, 2001, 58(5):756-761. DOI:10.1016/s0090-4295(01)01342-5.
- [26] Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus

- leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer[J]. *J Urol*, 2002, 167(4):1670-1674. DOI: 10.1097/00005392-200204000-00021.
- [26] Michie CO, Sakala M, Rivans I, et al. The frequency and severity of capecitabine-induced hypertriglyceridaemia in routine clinical practice: a prospective study[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(5):617-621. DOI:10.1038/sj.bjc.6605807.
- [27] Garg R, Angus E, Fincher S. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridaemia and diabetes: a case report and review of the literature[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(12):1308-1309. DOI:10.1111/j.1464-5491.2009.02842.x.
- [28] Jaeckle KA, Hess KR, Yung WK, et al. Phase II evaluation of temozolomide and 13-cis-retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma: a north American brain tumor consortium study[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12):2305-2311. DOI:10.1200/JCO.2003.12.097.
- [29] Hsu S, Kuo JS, Chiang HC, et al. Temozolomide, sirolimus and chloroquine is a new therapeutic combination that synergizes to disrupt lysosomal function and cholesterol homeostasis in GBM cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(6):6883-6896. DOI:10.18632/oncotarget.23855.
- [30] Vo KT, Karski EE, Nasholm NM, et al. Phase I study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):23851-23861. DOI:10.18632/oncotarget.12904.
- [31] Saunders RA, Fujii K, Alabanza L, et al. Altered phospholipid transfer protein gene expression and serum lipid profile by topotecan[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(3):362-369. DOI:10.1016/j.bcp.2010.04.015.
- [32] Raghavan D, Cox K, Childs A, et al. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(9):1386-1389. DOI:10.1200/JCO.1992.10.9.1386.
- [33] Willemse PM, van der Meer RW, Burggraaf J, et al. Abdominal visceral and subcutaneous fat increase, insulin resistance and hyperlipidemia in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(3):351-360. DOI:10.3109/0284186X.2013.819116.
- [34] Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(4):808-815. DOI:10.1093/annonc/mdu009.
- [35] Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(7):1384-1392. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02272.x.
- [36] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22):2271-2281. DOI:10.1056/NEJMoa066838.
- [37] Acevedo-Gadea C, Hatzis C, Chung G, et al. Sirolimus and trastuzumab combination therapy for HER2-positive metastatic breast cancer after progression on prior trastuzumab therapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(1):157-167. DOI:10.1007/s10549-015-3292-8.
- [38] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial[J]. *Leukemia*, 2016, 30(5):1044-1054. DOI:10.1038/leu.2016.5.
- [39] Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia[J]. *Haematologica*, 2013, 98(10):e124-126. DOI:10.3324/haematol.2013.086355.
- [40] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21):2018-2029. DOI:10.1056/NEJMoa2027187.
- [41] Tassi R, Baldazzi V, Lapini A, et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism among metastatic renal cell carcinoma patients taking sunitinib malate. Related or unrelated adverse events? [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(2):e101-105. DOI:10.1016/j.clgc.2014.08.009.
- [42] Woollett LA, Osono Y, Herz J, et al. Apolipoprotein E competitively inhibits receptor-dependent low density lipoprotein uptake by the liver but has no effect on cholesterol absorption or synthesis in the mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(26):12500-12504. DOI:10.1073/pnas.92.26.12500.
- [43] Ly HL, Mortimer BC, Baker E, et al. Clearance from plasma of lymph chylomicrons and chylomicron remnants labelled with 125I-tyramine-cellobiose[J]. *Biochem J*, 1992, 286(Pt 3):937-943. DOI:10.1042/bj2860937.
- [44] Kita T, Goldstein JL, Brown MS, et al. Hepatic uptake of chylomicron remnants in WHHL rabbits: a mechanism genetically distinct from the low density lipoprotein receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, 79(11):3623-3627. DOI:10.1073/pnas.79.11.3623.
- [45] Boucher P, Liu P, Gotthardt M, et al. Platelet-derived growth factor mediates tyrosine phosphorylation of the cytoplasmic domain of the low density lipoprotein receptor-related protein in caveolae[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(18):15507-15513. DOI:10.1074/jbc.M200428200.
- [46] Loukinova E, Ranganathan S, Kuznetsov S, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF)-induced tyrosine phosphorylation of the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP). Evidence for integrated co-receptor function between LRP and the PDGF[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(18):15499-15506. DOI:10.1074/jbc.M200427200.
- [47] Boucher P, Gotthardt M. LRP and PDGF signaling: a pathway to atherosclerosis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14(2):55-60. DOI:10.1016/j.tcm.2003.12.001.
- [48] Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 Phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1569-1575. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [49] Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15):1473-1482. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00290-9.
- [50] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027):1540-1550. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- [51] Granados HM, Draghi A 2nd, Tsurutani N, et al. Programmed cell death-1, PD-1, is dysregulated in T cells from children with new onset type 1 diabetes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0183887. DOI:10.1371/journal.pone.0183887.
- [52] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1803-1813. DOI:10.1056/NEJMoa1510665.
- [53] Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(11):3191-3195. DOI:10.1210/jeem.80.11.7593425.
- [54] Williams JK, Wagner JD, Li Z, et al. Tamoxifen inhibits arterial accumulation of LDL degradation products and progression of coronary artery atherosclerosis in monkeys[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(2):403-408. DOI:10.1161/01.atv.17.2.403.
- [55] Guetta V, Lush RM, Figg WD, et al. Effects of the antiestrogen tamoxifen on low-density lipoprotein concentrations and oxidation in postmenopausal women[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76(14):1072-1073. DOI:10.1016/s0002-9149(99)80302-6.
- [56] Williams JK, Honoré EK, Adams MR. Contrasting effects of conjugated estrogens and tamoxifen on dilator responses of atherosclerotic epicardial coronary arteries in nonhuman primates[J]. *Circulation*, 1997, 96(6):1970-1975. DOI:10.1161/01.cir.96.6.1970.

- [57] Kusama M, Miyauchi K, Aoyama H, et al. Effects of toremifene (TOR) and tamoxifen (TAM) on serum lipids in postmenopausal patients with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 88(1):1-8. DOI:10.1007/s10549-004-4384-z.
- [58] Buzdar A, Howell A, Cuzick J, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(8):633-643. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70767-7.
- [59] Markopoulos C, Polychronis A, Dafni U, et al. Lipid changes in breast cancer patients on exemestane treatment; final results of the TEAM Greek substudy[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(1):49-55. DOI:10.1093/annonc/mdn545.
- [60] Smith MR, Lee H, McGovern F, et al. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome[J]. *Cancer*, 2008, 112(10):2188-2194. DOI:10.1002/cncr.23440.
- [61] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11):1288-1295. DOI:10.1038/nm788.
- [62] Denti L, Pasolini G, Cortellini P, et al. Effects of androgen suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist and flutamide on lipid metabolism in men with prostate cancer: focus on lipoprotein(a)[J]. *Clin Chem*, 1996, 42(8 Pt 1):1176-1181. DOI:10.1016/0009-9120(96)00040-9.
- [63] van Waas M, Neggers SJ, Raat H, et al. Abdominal radiotherapy: a major determinant of metabolic syndrome in nephroblastoma and neuroblastoma survivors[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52237. DOI:10.1371/journal.pone.0052237.
- [64] Shaikh S, Channa NA, Talpur FN, et al. Radiotherapy improves serum fatty acids and lipid profile in breast cancer[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):92. DOI:10.1186/s12944-017-0481-y.
- [65] Gdula-Argasińska J, Garbaciak A, Tyska-Czochara M, et al. Identification of lipid derivatives in Hep G2 cells[J]. *Acta Biochim Pol*, 2013, 60(4):811-815. DOI:10.18388/abp.2013.2064.
- [66] Huang TL, Hsu HC, Chen HC, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:261. DOI:10.1186/1748-717X-8-261.
- [67] Lin S, Pan J, Han L, et al. Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3):385-389. DOI:10.1016/j.radonc.2014.01.011.
- [68] Diekmann T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, et al. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia[J]. *Arch Intern Med*, 1995, 155(14):1490-1495. DOI:10.1001/archinte.1995.00430140052004.
- [69] Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Lee ML, et al. Cranial radiotherapy predisposes to abdominal adiposity in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8:39. DOI:10.1186/1748-717X-8-39.
- [70] Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, et al. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(4):621-626. DOI:10.1002/pbc.24364.
- [71] Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude lifetime cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23):2511-2522. DOI:10.1016/j.jacc.2015.04.013.
- [72] Arrieta O, González-De la Rosa CH, Aréchaga-Ocampo E, et al. Randomized phase II trial of all-trans-retinoic acid with chemotherapy based on paclitaxel and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21):3463-3471. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6452.
- [73] Gu W, Hu S, He B, et al. Metabolites of acute promyelocytic leukemia cells participate in contributing to hypertriglyceridemia induced by all-trans retinoic acid[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(4):592-594. DOI:10.1016/j.leukres.2008.07.017.
- [74] Persson L, Harila-Saari A, Hed Myrberg I, et al. Hypertriglyceridemia during asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with antithrombin activity in adolescents[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(10):e26559. DOI:10.1002/pbc.26559.
- [75] Galindo RJ, Yoon J, Devoe C, et al. PEG-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(2):173-177. DOI:10.1590/2359-3997000000068.
- [76] Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the third national health and nutrition examination survey[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(4):528-535. DOI:10.1002/art.21329.
- [77] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(4):457-465. DOI:10.1517/14740338.2016.1140743.
- [78] Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, et al. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(4):621-626. DOI:10.1002/pbc.24364.
- [79] Casco S, Soto-Vega E. Development of metabolic syndrome associated to cancer therapy: review[J]. *Horm Cancer*, 2016, 7(5-6):289-295. DOI:10.1007/s12672-016-0274-1.
- [80] Liang M, Zhang B, Deng L, et al. Effects of olanzapine on bone mineral density, glucose, and lipid metabolism in schizophrenia patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019:1312804. DOI:10.1155/2019/1312804.
- [81] Nimura S, Yamaguchi T, Ueda K, et al. Olanzapine promotes the accumulation of lipid droplets and the expression of multiple perilipins in human adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4):906-912. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.10.045.
- [82] Dzitojeva S, Chen H, Manev H. 5-lipoxygenase-activating protein as a modulator of olanzapine-induced lipid accumulation in adipocyte[J]. *J Lipids*, 2013, 2013:864593. DOI:10.1155/2013/864593.
- [83] Zhao D, Liu J, Xie W, et al. Cardiovascular risk assessment: a global perspective[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(5):301-311. DOI:10.1038/nrcardio.2015.28.
- [84] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-950. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- Joint Committee on the Revision of Guidelines for the Prevention and Treatment of Adult Dyslipidemia in China. Guidelines for prevention and treatment of adult dyslipidemia in China (Revised edition, 2016)[J]. *Chin Circul J*, 2016, 31(10):937-950. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [85] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study[J]. *Circulation*, 2009, 119(24):3078-3084. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694.
- [86] Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk for cardiovascular disease in a Chinese population: the Chinese multi-provincial cohort study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(3):380-388. DOI:10.1177/2047487313516563.
- [87] Liu B, Yi Z, Guan X, et al. The relationship between statins and breast cancer prognosis varies by statin type and exposure time: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(1):1-11. DOI:10.1007/s10549-017-4246-0.
- [88] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25):2387-2397. DOI:10.1056/NEJMoa1410489.