doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.036

内皮脂肪酶 rs3829632 多态性与江苏地区宫颈癌易感性的关联关系及机制研究

张帅赛[1] 丁易铃[1] 刘春花[2△]

（1 南通市妇幼保健院妇科 江苏 南通 226018；2 南通市肿瘤医院妇科 江苏 南通 226361）

摘要 目的：探讨内皮脂肪酶（endothelial lipase, EL）rs3829632 多态性对江苏地区女性宫颈癌易感性的影响。**方法：**采用病例 - 对照研究收集南通市妇幼保健院和南通市肿瘤医院宫颈癌病人 328 例及年龄匹配的对照人群 356 例，采集血标本提取基因组 DNA 运用 DNA 测序法对 rs3829632 位点进行基因分型；提取宫颈癌病理组织的 mRNA 及蛋白运用实时荧光定量 PCR 及 Western blot 检测其中 EL 的表达水平。**结果：**与基因型为 rs3829632 TT 的个体相比，携带 rs3829632 C 等位的个体宫颈癌患病风险显著升高；在宫颈癌病人中，rs3829632 CC 基因型个体病理组织中 EL 的表达水平显著高于其他基因型个体。**结论：**EL rs3829632 C 等位携带者其宫颈癌患病风险性升高，这一结果可能与发生在启动子区域的 rs3829632 影响了 EL 的表达及功能进而改变了宫颈细胞的脂质代谢状态有关。

关键词：子宫颈癌；内皮脂肪酶；单核苷酸序列多态性；启动子

中图分类号：R737.33 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2018）23-4552-04

The Association of Endothelial Lipase rs3829632 Polymorphism with Cervical Cancer Susceptibility in Jiangsu Province and Its Mechanism

ZHANG Shuai-sai[1], DING Yi-ling[1], LIU Chun-hua[2△]

(1 Department of Gynecology, Nantong Maternal and Child Health Care Hospital, Nantong, Jiangsu, 226018, China;

2 Department of Gynecology, Nantong Cancer Hospital, Nantong, Jiangsu, 226361, China)

ABSTRACT Objective: To explore the association of EL rs3829632 polymorphism with cervical cancer in Jiangsu province. **Methods:** Using a case-control study, 328 CC patients and 356 age matched controls were enrolled in Nantong Maternal and Child Health Care Hospital and Nantong Cancer Hospital. Genomic DNA was extracted from blood samples and DNA sequence was used to determine the genotype of EL rs3829632 polymorphism. Real-time PCR and Western blot were used to determine the mRNA and protein expressions of EL in diseased tissues from cervical cancer patients. **Results:** Compare to TT genotype, individuals with rs3829632 C allele showed an increased risk for cervical cancer. And in cervical cancer patients, rs3829632 TT genotype carriers exhibited the highest EL expression both in mRNA and protein levels than other genotype carriers. **Conclusions:** The rs3829632 C allele is associated with increased risk for cervical cancer, which may be caused by abnormal expression and dysfunction of EL and subsequent aberrant lipid metabolism in cervical cells.

Key words: Cervical cancer; Endothelial lipase; Single nucleotide polymorphism; Promoter

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4552-04

前言

宫颈癌是全球范围内严重危害女性健康的恶性疾病，也是妇科最常见的肿瘤疾病之一。在发展中国家宫颈癌的发病率居女性肿瘤疾病的第二位，是女性的第三大常见肿瘤致死疾病。据世界卫生组织统计，仅在 2012 年，全球子宫颈癌新发病例 527600 例，死亡病例 265700 例，其中 90%的病例来自经济欠发达地区[1]。虽然近年来宫颈癌在中国的发病率略有下降，但是其发病呈现年轻化的趋势且致死率逐年升高，表明宫颈癌仍是严重危害我国女性健康的重大疾病[2,3]。

人类乳头状病毒（HPV）与宫颈癌的发病关系密切，但是现代肿瘤发病学认为宫颈癌是由遗传与环境等多因素共同作用造成的复杂性疾病，除了 HPV 感染外，吸烟、免疫系统衰弱、避孕药滥用等也是宫颈癌发生的重要因素[4,5]。大量的研究也证实了遗传因素与宫颈癌发病之间不可忽视的关联性[6-8]。单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）是由于单个核苷酸改变而导致的核酸序列多态性，发生在基因启动子、外显子区域的功能性 SNP 常是多种基因及蛋白表达及功能发生改变的重要原因。已有的研究已经证明发生在抑癌基因和癌基因上的 SNP 可能影响不同人群对宫颈癌的易感性及宫颈癌的治疗

作者简介：张帅赛（1983-），本科，主治医师，研究方向：妇科微创，电话：13646273800，E-mail：354329680@qq.com

△ 通讯作者：刘春花，电话：15962977959，E-mail：lch_lch_1982@163.com

（收稿日期：2018-05-16 接受日期：2018-06-11）

效果。

内皮脂肪酶(endothelial lipase, EL)是最新鉴定出的甘油三酯脂肪酶基因家族成员,其主要作用是催化并水解高密度脂蛋白(HDL),快速将其从循环中清除,并生成大量游离的脂肪酸及 Apo A1[9,10]。随着近来对其研究的深入,发现 EL 功能的改变除了与代谢综合征、炎症、高血压、动脉粥样硬化均有关外,还能通过脂质代谢及各种下游信号通路影响到肿瘤的发生发展[11-13]。EL 基因定位于染色体 18q21.1 上,其基因序列上存在多个 SNP 位点,对其基因转录及翻译造成影响。因此我们提出研究假设:EL 基因多态性通过酯酶途径及酯酶非依赖途径将影响宫颈癌的发生发展。本研究在 NCBI 基因数据库中筛选出在中国人群中突变率较高的 rs3829632 位点,并收集了部分宫颈癌病人的血标本及临床信息。我们通过考察这一突变位点在中国人群中的频率及与中国人群宫颈癌易感性的关系,将有助于筛选出与中国人群宫颈癌易感性相关的高危遗传位点。

1 材料料与方法

1.1 SNP 的选择

应用国际人类基因组单体型图计划(Hapmap 计划)和 dbSNP 数据库中公布的中国人群 EL 基因的 SNP 数据,选择突变频率相对较高且发生在启动子区的 EL 基因 rs3829632 作为本次研究的候选 SNP。

1.2 样本选择和采集及临床资料的收集

收集 2013 年 6 月 -2017 年 10 月份间来我院就诊并确诊为宫颈鳞癌病人 328 例及同期在我院健康管理中心体检的对照人群 356 例。入组病人经病理组织学检查确定为宫颈鳞状细胞癌。所有入组个体江苏地区汉族人群,排除既往接受过放疗、化疗或手术治疗。宫颈癌入组病人还排除了复发病例以及有宫颈癌家族史及其他肿瘤家族史的病例。健康对照人群来自年龄、种族、居住地与宫颈癌人群匹配的我院体检人群,排除既往有肿瘤家族史者。所有入选者在入选时均告知其项目研究内容及意义。本研究得到了 XX 医院伦理委员会的批准。

1.3 基因分型

所有研究对象抽取 2 mL 外周静脉血,采用北京鼎国昌盛生物技术有限公司的离心柱型 DNA 抽提试剂盒抽提外周血基因组 DNA。根据 EL 基因 rs3829632 位点附件序列,用 primer 5.0 软件设计 PCR 反应上下游引物(大连宝生物),上游引物:5'-TACCATCGCACACAGACCAT-3',下游引物:5'-GGTACGAGAG GCTGAGAGG-3',扩增产物片段大小为 369 bp。PCR 扩增体系:灭菌水 10.3 μL、10× PCR Reaction Buffer 2 μL、dNTP 0.3 μL、上引(50 μmol) 0.1 μL、下引(50 μmol) 0.1 μL、Taq 酶 0.2 μL、模板 DNA 2 μL;扩增反应:95℃变性 5 min,95℃变性 45 s,60℃退火 45 s,72℃延伸 45s,共 35 个循环,最后 72℃延伸 10 min,4℃保存。rs3829632 位点基因分型方法采用基因测序技术,由上海铂尚生物技术有限公司完成。

1.4 实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)检测 EL mRNA 表达水平

Trizol(Qiagen)抽提宫颈癌组织总 RNA,以日本 TaKaRa 公司的逆转录试剂盒逆转所抽提 RNA 成 cDNA。运用 primer 5.0 设计 EL 的 Real-time PCR 引物,EL 上游:5'-GCTGTGGACTCAACGATGTC-3',下游 5'-ACTCGGCTTGTCCTG ATTCA-3'; GAPDH 上游:5'-CTGCACCACCAACTGCTTAG-3',下游:5'-AGGTCCACCACTGACACGTT-3'。在 25 μL 反应体系中加入 12.5 μL SYBR GREEN mix,各 0.2 μL 上下游引物,1 μL 反转录产物,反应条件为 95℃,变性 10 min,95℃ 15 s,55℃ 1 min,60℃ 1 min,共 45 个循环,使用 ABI 公司的 7500 Real-time PCR 系统检测 PCR 反应中的 SYBR GREEN 荧光信号,应用其自带系统分析软件,以 GAPDH 作内参,使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法对 EL 基因的表达进行相对定量分析。

1.5 Western blot 检测 EL 蛋白表达

准备蛋白样品,98℃变性 5 min,冰上冷却,SDS-PAGE 电泳后使用半干转膜系统进行转膜,用含 5%脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 2 h。人 EL 一抗(美国 sigma 公司)4℃孵育 16-18 h,TBST 洗涤 10 min,3 次。二抗(江苏碧云天)室温(20～25 ℃)孵育 1 h,TBST 洗涤 10 min,3 次。加入高灵敏的 LunimataTM Crescendo 发光剂至膜的正表面,采用 Bio-Rad ChemiDoc XRS+ 成像系统进行拍照分析。

1.6 统计学方法

运用 SPSS16.0 软件进行统计学分析。计量资料以用均数± 标准差($\bar{x}$± s)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;计数资料采用 x^2 检验。双侧 P<0.05 时认为有统计学差异。

2 结果

2.1 病例组及对照组一般情况比较

本实验共收集到宫颈癌病例 328 例,对照组 356 例。表 1 显示的是病例组和对照组人群一般资料比较。两组人群在年龄、体重指数、肝肾功能等指标方面无统计学差异。

表 1 宫颈癌病例及对照人群一般资料比较($\bar{x}$± s)

Table 1 General characteristics of the cervical cancer patients and controls($\bar{x}$± s)

	Case group(n=328)	Control group(n=356)	P
Age	42± 9	43± 12	0.291
BMI(kg/m²)	21.5± 2.1	22.3± 1.4	0.167
ALT(U/L)	27.3± 4.2	28.5± 5.4	0.332
BUN(mmol/L)	6.88± 1.84	6.76± 1.59	0.257
Cr(μmol/L)	78.5± 17.4	81.2± 15.6	0.273

2.2 EL 基因分型

本研究采用 DNA 测序法对所提取研究对象的外周血基因组 DNA 进行基因分型，如图 1 所示，共区分出 3 种基因型，分别是 rs3829632 CC 基因型、rs3829632 CT 基因型、rs3829632 TT 基因型。

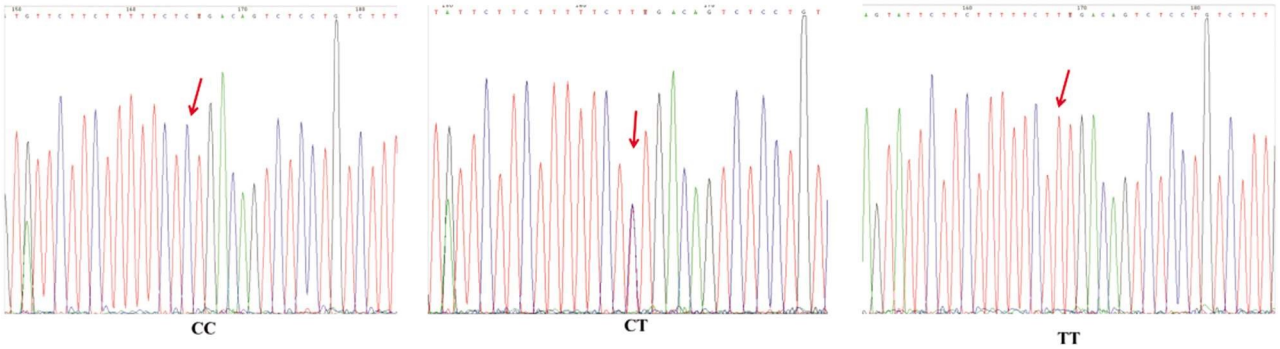

图 1 EL rs3829632 多态性基因分型

Fig.1 Genotype of EL rs3829632 polymorphism

2.3 EL rs3829632 多态性与宫颈癌遗传易感性的关联分析

328 例宫颈癌病例、356 例健康对照人群中 EL rs3829632 多态性位点的基因型分布频率见表 2。该位点基因频率分布情况在病例组及健康对照组中均满足 Hardy-Wenberg 平衡。rs3829632 CC、CT 和 TT 基因型在宫颈癌病例组和对照组的分布情况分别为 25.0%、51.8% 和 23.2% 和 18.8%、48.9% 和 32.3%。宫颈癌病例组 rs3829632 CC 基因型分布频率显著高于对照组人群（P=0.015，表 2）。与基因型为 rs3829632 TT 的个体相比，携带 rs3829632 C 等位的个体（CC + CT 基因型）宫颈癌的患病风险显著升高（OR=1.361，95%可信区间：1.099-1.684，P =0.005）。

表 2 宫颈癌病例及健康对照人群 EL rs3829632 多态位点基因型的分布

Table 2 Genotype distribution and allele frequency of EL rs3829632 polymorphism

		Case group（n=328）	Control group（n=356）	x^2	P
Gene type	TT	76（23.2%）	115（32.3%）	8.388	0.015
	CT	170（51.8%）	174（48.9%）		
	CC	82（25.0%）	67（18.8%）		
Alleles	T	322（49.1%）	404（56.7%）	8.036	0.005
	C	334（50.9%）	308（43.3%）		
OR=1.361，95% Confidence interval: 1.099-1.684					

2.4 EL 基因 rs3829632 多态性对宫颈癌病理组织 EL 表达的影响

收集宫颈癌病人手术中切除的病理组织，提取其中的 mRNA 及蛋白后，通过 Real-time PCR 及 Western blot 技术分析 EL 的表达水平。我们发现在宫颈癌病人中，EL rs3829632 CC 基因型个体其病理组织 EL mRNA（图 2A）及蛋白（图 2B）的表达水平均显著高于 rs3829632 CT 及 TT 基因型个体。

3 讨论

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤，发病早期基本无症状，随着疾病进展会出现不规则阴道流血、盆底病变及性交接触性出血等症状。宫颈癌常通过直接浸润及淋巴转移方式侵犯膀胱、直肠、周边淋巴结，晚期可转移致肺、肝、骨骼等部位。根据病理组织分型，宫颈癌可分为鳞癌、腺癌和腺鳞癌，其中约 90%的宫颈癌属于鳞癌，约 10%属于腺癌，只有一小部分属于其他病理类型。目前宫颈癌的治疗主要根据病人的临床分期、年龄、是否生育、全身情况等指标采用以手术和放疗为主，化疗为辅的个体化治疗方案，整体 5 年生存率约为 60%[14]。宫颈癌病人治疗预后的好坏很大程度上取决于疾病的早期诊断与治疗[15,16]。

目前的流行病学调查研究显示 90%的宫颈癌病人合并 HPV 感染，因此高危 HPV 如 HPV16、18、31、45 等的检测常被作为筛查宫颈癌易感病人的指标。但值得高度注意的是，在合并 HPV 包括高危 HPV 感染的女性人群中仅有少部分发生了宫颈癌性病变。并且在 HPV 感染率相似的一些国家和地区，其宫颈癌的发病率截然不同，这些都提示了不同的遗传学背景在宫颈癌的发病中发挥了重要作用。因此本研究通过设置病例 - 对照研究考察了一个发生在 EL 基因 5'- 非翻译区（UTR）的功能性 SNP 与中国人群宫颈癌易感性的关系，旨在为宫颈癌的早期诊断与防治寻找更为有效的遗传生物标记物。

随着对 EL 功能研究的深入，发现其通过多种途径影响肿瘤疾病的发生发展。肿瘤细胞与正常细胞相比，表现出显著的代谢失调表型，除了糖类代谢失调以外，脂质的摄取、合成及代谢失调也与多种肿瘤的发生密切相关。这是由于肿瘤细胞生长

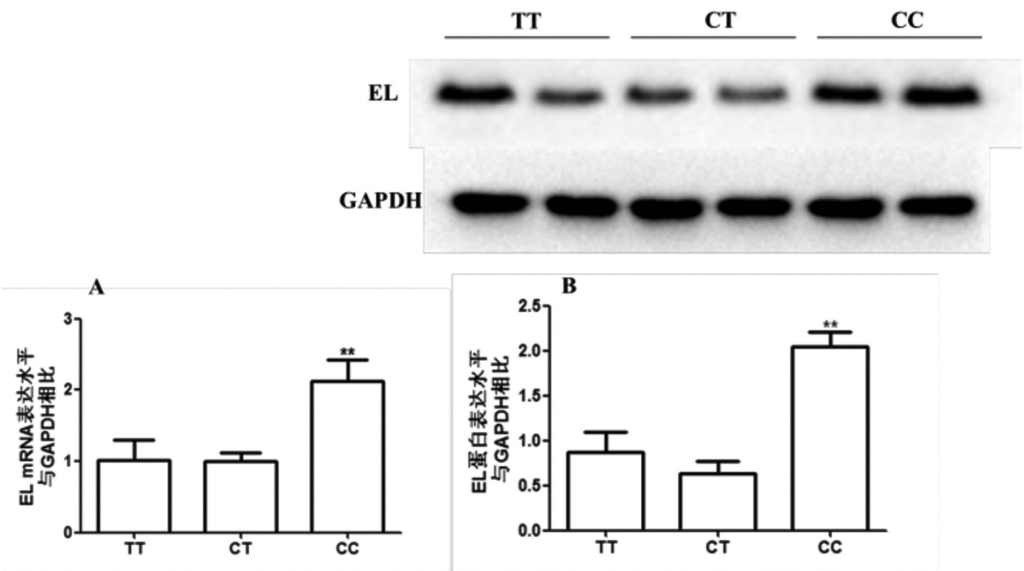

图 2 EL rs3829632 多态性对 EL 表达变化的影响

Fig.2 The effect of EL rs3829632 polymorphism on EL expression

Note: Data were expressed as $\bar{x}\pm$ s, n=30。**P<0.01 vs TT genotype.

旺盛,而脂质前体吸收入肿瘤细胞后为肿瘤细胞提供了额外的能量补充最终导致了肿瘤细胞的过度增殖[17]。Felipe Slebe 等研究者发现与正常乳腺上皮细胞相比,乳腺癌细胞的 EL 基因表达水平显著升高,EL 表达上调后能够通过 FoxA1 和 FoxA2 介导的信号途径刺激乳腺癌细胞的增殖,并能够加强乳腺癌细胞内脂质的生成，采用质粒转染 shRNA 的方法干扰乳腺癌细胞上 EL 的表达能够显著抑制乳腺癌细胞的增殖及迁移能力[18]。此外,Zhou Q 等研究者还首次报道了在乳腺癌细胞中,EL 通过 DTX3L-ISG15 这一脂肪酶非依赖途径促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移能力,以上研究结果均提示了 EL 通过为肿瘤细胞提供额外的能量供应以及参与细胞增殖相关信号通路的调节而在肿瘤的发生发展中发挥了重要的作用[19]。

EL 基因定位于染色体 18q21.1 上，其基因序列上存在多个 SNP 位点对其基因转录及翻译造成影响，如 -384 A/C 位点及 584 C/T 位点分别位于 EL 基因的启动子及外显子区域,其突变将导致 EL 的功能缺陷而与冠状动脉疾病的风险性升高有关[20]。但是目前关于 EL 基因多态性与宫颈癌易感性的研究尚未见文献报道。通过检索国际人类基因组单体型图计划(Hapmap 计划)和中国人群 dbSNP 数据库我们发现发生在 EL 基因 5'-UTR 的 rs3829632 多态性位点各等位基因在中国人群均有一定的分布频率。且此多态性位点位于 EL 基因的 5'- 端启动子区域，发生在此区域的 SNP 能够通过影响相关转录因子与 EL 启动子区域的结合而改变 EL 基因的转录和翻译水平。目前国内外尚无研究证实了此 SNP 与疾病的相关性,因此本研究首次在中国人群中证实了发生在 EL 基因 rs3829632 多态性与宫颈癌的发生相关，其中 rs3829632 C 等位携带个体其宫颈癌发病风险显著上升（OR=1.361,95% 可信区间：1.099-1.684,P =0.005）。由于我们在基因频率分析的过程中对病人的既往病史及一般实验室生化检查结果进行了校正,因此降低了我们的研究结果受混杂因素影响的可能性。此外由于病例和对照人群均来自江苏地区汉族人群,也降低了群体抽样误差的可能,保证了本研究结果的可信度。

通过对宫颈癌病人手术切除组织中 EL 基因及蛋白表达水平的检测,我们还分析了 EL 基因 rs3829632 多态性对 EL 表达的影响。我们发现在宫颈癌病人中,rs3829632 CC 基因型个体其 EL mRNA 及蛋白表达水平均显著高于其他基因型个体,提示了这一多态性的功能性意义。rs3829632 CC 基因型个体可能由于相对活跃的 EL 功能,导致宫颈病变细胞由于脂质代谢的异常更容易向癌细胞转变。

综上所述,本研究在江苏地区人群中证明了 EL rs3829632 多态性与宫颈癌发病的相关性,其中 EL rs3829632 C 等位携带者其宫颈癌患病风险显著升高，这一结果可能与这一功能性 SNP 影响了 EL 的表达及功能进而改变了宫颈细胞的脂质代谢状态有关。这一结果表明可将 EL rs3829632 C 等位基因作为一个临床上预测宫颈癌风险性的独立指标。但由于本研究样本例数较少,且仅限于江苏地区人群,因此仍需要大样本多中心的临床研究以确认本研究所得结论。

参 考 文 献(References)

[1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

[2] Du PL, Wu K S, Fang J Y, et al. Cervical Cancer Mortality Trends in China, 1991-2013, and Predictions for the Future[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6391-6396

[3] Huang Z, Zheng Y, Wen W, et al. Incidence and mortality of gynaecological cancers: Secular trends in urban Shanghai, China over 40 years[J]. Eur J Cancer, 2016, 63: 1-10

[4] Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications [J]. Oncology, 2018, 94 (3): 133-141

[5] Loke A Y, Kwan M L, Wong Y T, et al. The Uptake of Human Papillomavirus Vaccination and Its Associated Factors Among Adolescents: A Systematic Review[J]. J Prim Care Community Health, 2017, 8(4): 349-362

(下转第 4600 页)

[21] Jiang Y H, Jiang W, Jiang L M, et al. Clinical efficacy of acupuncture on the morphine-related side effects in patients undergoing spinal-epidural anesthesia and analgesia [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2010, 16(1): 71-74

[22] 伍静,赵雨,杨春梅,等.电针超前干预对混合痔术后疼痛的影响[J].中国针灸, 2014, 34(3): 279-283
Wu Jing, Zhao Yu, Yang Chun-mei, et al. Effects of electroacupuncture preemptive intervention on postoperative pain of mixed hemorrhoids[J]. Chinese Acupuncture& Moxibustion, 2014, 34(3): 279-283

[23] 张锡滔,何剑平,黄泳,等.经皮穴位电刺激治疗混合痔术后疼痛的临床观察[J].热带医学杂志, 2013, (3): 291-292
Zhang Xi-tao, He Jian-ping, Huang Yong, et al. Evaluation of transcutaneous acupoint electrical stimulation in the treatment of mixed hemorrhoids postoperative pain [J]. Journal of Tropical Medicine, 2013, (3): 291-292

[24] 殷岫绮,周一辰,周华,等.经皮穴位电刺激辅助全身麻醉可减轻妇科腹腔镜手术的术后反应[J].针刺研究, 2013, 38(6): 431-434
Yin Xiu-qi, Zhou Yi-chen, Zhou Hua, et al. Effect of transcutaneous electrical stimulation of Zusanli (ST 36) and Liangqiu (ST 34) combined with general anesthesia on pain and gastrointestinal symptoms in patients undergoing gynecological laparoscopic operation [J]. Acupuncture research, 2013, 38(6): 431-434

[25] Kim K N, Kim K S, Lee H J, et al. Postoperative nausea and vomiting after capsicum plaster at the P6 acupoint after laparoscopic cholecystectomy according to gender [J]. Anesth Pain Med, 2015, 10 (4): 261-266

[26] Soliman R, Alshehri A. Effect of dexmedetomidine on emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy under sevoflurane anesthesia: A randomized controlled study [J]. Egyptian Journal of Anaesthesia, 2015, 31(4): 283-289

[27] 滕秀飞,杨延超,金宁,等.经皮穴位电刺激对七氟烷全麻下小儿术后躁动的影响[J].中国医科大学学报, 2015, (10): 870-872
Teng Xiu-fei, Yang Yan-chao, Jin Ning, et al. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on restlessness after general anesthesia with sevoflurane in seven children [J]. Journal of China Medical University, 2015, (10): 870-872

[28] 方剑乔,周传龙,邵晓梅,等.经皮穴位电刺激复合药物全麻行控制性降压对心脏的保护效应[J].中国针灸, 2011, 31(7): 625-629
Fang Jian-qiao, Zhou Chuan-long, Shao Xiao-mei, et al. Cardiac protective effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation combined with general anesthesia for controlled hypotension [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2011, 31(7): 625-629

[29] Ni X, Xie Y, Wang Q, et al. Cardioprotective effect of transcutaneous electric acupoint stimulation in the pediatric cardiac patients: a randomized controlled clinical trial [J]. Paediatric Anaesthesia, 2012, 22 (8): 805-811

[30] 朱丹,白洁静,张晓庆,等.电针参数定量化的研究进展[J].中国针灸, 2015, 35(5): 525-528
Zhu Dan, Bai Jie-jing, Zhang Xiao-qing, et al. Advances in quantitative study of electroacupuncture parameters[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2015, 35(5): 525-528

(上接第 4555 页)

[6] Liu J, Ni S. Association between genetic polymorphisms in the promoters of let-7 and risk of cervical squamous cell carcinoma[J]. Gene, 2018, 642: 256-260

[7] Bansal A, Das P, Kannan S, et al. Effect of p53 codon 72 polymorphism on the survival outcome in advanced stage cervical cancer patients in India[J]. Indian J Med Res, 2016, 144(3): 359-365

[8] Pavlidou E, Daponte A, Egea R, et al. Genetic polymorphisms of FAS and EVER genes in a Greek population and their susceptibility to cervical cancer: a case control study[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 923

[9] Vitali C, Khetarpal S A, Rader D J. HDL Cholesterol Metabolism and the Risk of CHD: New Insights from Human Genetics [J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(12): 132

[10] Schilcher I, Kern S, Hrzenjak A, et al. Impact of Endothelial Lipase on Cholesterol Efflux Capacity of Serum and High-density Lipoprotein[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12485

[11] Chung S K, Yu H, Park A Y, et al. Genetic loci associated with changes in lipid levels leading to constitution-based discrepancy in Koreans[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 230

[12] Santos C R, Schulze A. Lipid metabolism in cancer[J]. FEBS J, 2012, 279(15): 2610-2623

[13] Baumann J, Sevinsky C, Conklin D S. Lipid biology of breast cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(10): 1509-1517

[14] Cervical Cancer Treatment (PDQ(R)): Patient Version[J]. PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2002

[15] Valenti G, Vitale S G, Tropea A, et al. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice?[J]. Updates Surg, 2017, 69(4): 441-449

[16] Cardoso M, Castelletti C, Lima-Filho J L, et al. Putative biomarkers for cervical cancer: SNVs, methylation and expression profiles[J]. Mutat Res, 2017, 773: 161-173

[17] Beloribi-Djefaflia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells[J]. Oncogenesis, 2016, 5: e189

[18] Slebe F, Rojo F, Vinaixa M, et al. FoxA and LIPG endothelial lipase control the uptake of extracellular lipids for breast cancer growth[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11199

[19] Lo P K, Yao Y, Lee J S, et al. LIPG signaling promotes tumor initiation and metastasis of human basal-like triple-negative breast cancer [J]. Elife, 2018, 7

[20] Cai G, Zhang B, Ma C, et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 Polymorphisms in Endothelial Lipase Gene with Risk of Coronary Artery Disease and Lipid Levels in a Chinese Population[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e162727