

子宫内膜癌患者代谢综合征及其组分发病情况

王丽娟¹, 汪新妮², 卢淮武¹, 李晶¹, 林仲秋^{1*}

(1.中山大学孙逸仙纪念医院妇科, 广东 广州 510120; 2.汕尾市人民医院妇产科, 广东 汕尾 516600)

摘要:【目的】探讨子宫内膜癌患者代谢综合征(MS)及其组分的发病情况,并与健康体检人群进行比较。【方法】选取2005年9月至2009年12月在中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科进行初始治疗的子宫内膜癌患者265例为研究组,用年龄及绝经与否进行匹配的同期在本院体检中心进行体检的女性265例为对照组,对其临床资料进行回顾性分析。代谢综合征的诊断采用2005年国际糖尿病联盟制定的标准。【结果】研究组MS发病率为41.89%,对照组MS的发病率为9.28%;研究组的腰围、BMI、收缩压、舒张压、TG、FPG水平均高于对照组,HDL-C水平低于对照组;研究组代谢异常的发生率从高到低是低HDL-C(55.09%)、高SDP(44.53%)、高TG(35.09%)、高BMI(34.72%)、高DBP(27.92%)和高FPG(26.04%);研究组合并代谢综合征0~5个组分的比例分别为:13.96%、24.53%、16.23%、20.75%、18.11%和6.42%;研究组中两个年龄段亚组MS发病率无差异,4个BMI亚组MS发病率分别为0、21.18%、79.55%和100%;多因素分析显示,腰围、DBP、TG是子宫内膜癌合并MS的独立危险因素;研究组是否合并MS患者的病理类型、分期差异无统计学意义,但病理分化程度中高分化组与中分化组所占比例差异有统计学意义。【结论】子宫内膜癌与代谢综合征及其组分关系密切,这可能为子宫内膜癌的防治提供一条新思路。

关键词: 子宫内膜癌;代谢综合征;预防

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2012)06-0813-05

Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components in Chinese Women with Endometrial Cancer

WANG Li-juan¹, WANG Xin-ni², LU Huai-wu¹, LI Jing¹, LIN Zhong-qiu^{1*}

(1. Department of Gynecological Oncology, The Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Obstetrics & Gynecology, Shanwei People's Hospital, Shanwei 516600, China)

Abstract:【Objective】 To study the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in Chinese women with endometrial cancer and compared with these characteristic with healthy controls.【Methods】 A retrospective study was conducted on 265 patients who were admitted in Department of Gynecology Oncology, the Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University (study group) and 265 healthy women (control group) with matching age and menopause condition from September 2005 to December 2009. International Diabetes Federation criteria for MS were used.【Results】 The prevalence of MS were 41.89% in study group and 9.28% in control group. The univariate survival analysis showed that there were significant difference with the size of waist circumference, the level of BMI, SDP, BDP, TG, FPG, and HDL-C in the two groups. The order of metabolic abnormality in study group from high to low were HDL-C (55.09%), SDP (44.53%), TG (35.09%), BMI (34.72%), DBP (27.92%), and FPG (26.04%). The rate of combing 0 to 5 MS's components in study group were 13.96%, 24.53%, 16.23%, 20.75%, 18.11%, and 6.42%, respectively. In study group, the prevalence of MS was not significant difference for two age groups; the prevalence of MS were 0, 21.18%, 79.55%, and 100% for four different BMI groups respectively. The Logistic multivariate survival analysis shown that the size of waist circumference, the level of BDP and TG were independent risk factors for endometrial cancer coupled with MS. There were not significant difference for the pathological type, low grade, clinical stage between patients with or without MS in study group

收稿日期:2012-04-25

基金项目:广东省医学科研基金(B2011345)

作者简介:王丽娟,硕士,主治医师,研究方向为妇科肿瘤的防治,E-mail:wanglijuan_little@yahoo.com.cn; *通信作者:林仲秋,教授,博士生导师,E-mail:linzhongqiu@163.com

apart from the high and middle grade pathological type. 【Conclusion】 High prevalence of MS and its components was found in women with endometrial cancer compared with age- and menopause-matched controls in this study. Metabolic syndrome is closely associated with an increased risk of endometrial cancer, which may be the new point to screen, prevention and treatment endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; metabolic syndrome; prevention

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(6): 813-817]

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是心血管病的多种代谢异常的危险因素在个体内的集结状态,这些代谢异常包括:糖尿病及血糖升高、腹型肥胖、血脂异常和高血压。这些代谢异常可增加骨关节疾病、肾脏疾病以及中风的风险。流行病学的研究显示,MS患者发生冠状动脉粥样硬化、慢性肾脏疾病、脑血管意外的风险增加;发生肿瘤的风险也会增加,如结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、胰腺癌等^[1-5]。子宫内膜癌患者常合并肥胖、糖尿病、高血压、血脂代谢紊乱^[6],而这些疾病都是MS的组成部分,但是目前极少有研究探讨子宫内膜癌患者中代谢综合征及其组成成分的发病情况。本研究旨在探讨子宫内膜癌患者中代谢综合征及其组成成分的发病情况,与健康体检人群进行对照。

1 材料与方 法

1.1 资料来源

2005年9月至2009年12月在中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科进行初始治疗的子宫内膜癌患者为研究组,均经手术病理证实;排除标准为:术前1年内服用激素;合并其他恶性肿瘤,有家族性肿瘤史;有265例入选,均在中山大学孙逸仙纪念医院进行子宫内膜癌分期手术。根据FIGO 2003年的临床分期,其中1期192例、2期26例、3期47例、4期0例。其病理标本均由2名病理医生进行阅片,包括腺癌245例、腺鳞癌10例、腺棘皮癌5例、透明细胞癌3例、乳头状浆液性腺癌2例。选取同期在我院体检中心进行体检的女性,以年龄、是否绝经为匹配指标,符合条件者设为对照组;排除标准为:术前1年内服用激素,肿瘤病史,有子宫和(或)附件切除史;共有265例入选。

根据所记录的病历资料收集以下资料:身高、体质量、腰围、收缩压、舒张压、个人史、家族史、原发性高血压及糖尿病史,体质量指数(body mass index, BMI)的计算方式为体质量(kg)/身高²(m²), BMI 18.5~24.9为正常, 25.0~29.9为超重, 30.0

及以上为肥胖。根据实验室检查收集以下资料:甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2小时血糖(2h post load plasma glucose, 2hPG)。

代谢综合征的诊断标准依据2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)制定的标准,亚洲女性,腰围>80 cm,且以下4项中符合至少两项方可诊断为代谢综合征:①血TG ≥ 1.7 mmol/L;②血HDL-C<1.30 mmol/L;③收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 130 mmHg或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 85 mmHg,或已诊断为高血压并接受治疗;④空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L,或糖耐量异常或已诊断为2型糖尿病。

1.2 检测指标及方法

研究组患者在入院当天行体检,并于次日清晨采空腹血进行相关指标检测;抽血后于5 min内服完溶于250 mL水内的1分子结晶水葡萄糖82.5 g,于服糖水后2 h抽血测血糖。对照组女性的资料为体检时获得。检测仪器为日立7600全自动生化分析仪。对两组患者的一般资料及实验室指标进行回顾性分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计分析。采用单向方差分析或 χ^2 检验进行单因素分析,采用Logistic回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况和代谢特征资料的比较

研究组患者的年龄为(52 \pm 10)岁,对照组为(52 \pm 11)岁,两组相比,无统计学差异($P = 0.408$)。研究组患者绝经的比例为49.43%(131/265),对照组为54.43%(144/265),两组相比,无统计学差异($P = 0.297$)。将子宫内膜癌组与对照

组临床代谢特征情况进行比较, 显示子宫内膜癌组患者代谢综合征发病率、腰围、BMI、收缩压、舒张压、TG、FPG 水平均高于对照组, HDL-C 水平低于对照组(表 1、图 1)。

表 1 两组一般情况和代谢特征资料的比较

| Variable | Endometrial cancer (n = 265) | Control (n = 265) | P |
|---------------------------|------------------------------|-------------------|-------|
| Age /years | 52 ± 10 | 52 ± 11 | 0.408 |
| Postmenopause patients /% | 49.43% | 54.34% | 0.297 |
| Patients with MS/% | 41.89% | 9.28% | 0.000 |
| Waist circumference/cm | 83 ± 7 | 75 ± 8 | 0.000 |
| BMI/(kg/m ²) | 23.9 ± 3.2 | 21.8 ± 2.2 | 0.000 |
| SBP/mmHg | 131 ± 63 | 121 ± 20 | 0.017 |
| DBP/mmHg | 79 ± 11 | 76 ± 10 | 0.003 |
| TG/(mmol/L) | 1.8 ± 1.5 | 1.4 ± 0.8 | 0.000 |
| HDL-C/(mmol/L) | 1.3 ± 0.4 | 1.6 ± 0.4 | 0.000 |
| FPG/(mmol/L) | 5.6 ± 1.2 | 5.4 ± 1.4 | 0.029 |

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; FPG: fasting plasma glucose.

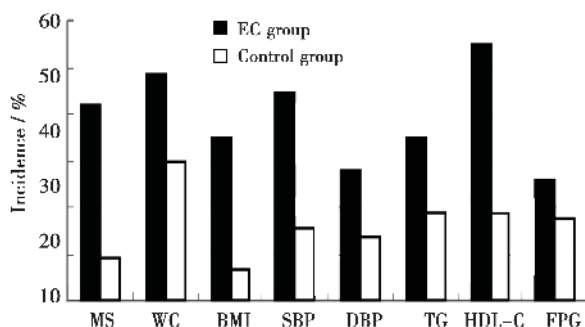


图 1 子宫内膜癌和对照组代谢综合征及其组分的发病情况

Fig.1 Prevalence of metabolic syndrome and its components in two groups

EC: endometrial cancer; MS: patients with metabolic syndrome; WC: patients with waist circumference > 80 cm; BMI: patients with body mass index ≥ 25.0 ; SBP: patients with systolic blood pressure ≥ 130 mmHg; DBP: patients with diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg; TG: patients with triglycerides ≥ 1.7 mmol/L; HDL-C: patients with high-density lipoprotein cholesterol < 1.30 mmol/L; FPG: patients with fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/L.

2.2 两组代谢综合征及其组分的对比

根据 IDF 的 MS 诊断标准, 子宫内膜癌组 MS 的发病率为 41.89%, 对照组 MS 的发病率为 9.28%。子宫内膜癌患者中最常见的代谢异常为低

HDL-C(占 55.09%);其次为高 SDP(占 44.53%)及高 TG (占 35.09%); 而高 BMI 者有 34.72%, 高 DBP 者及高 FPG 者分别为 27.92%和 26.04%。这些指标与对照组相比, 升高 0.5 ~ 4 倍不等(图 1)。

根据 MS 的组成, 在 265 例子宫内膜癌患者中, 有 13.96%(n = 37)没有代谢异常, 24.53%(n = 65)有 1 项代谢异常, 有 16.23%(n = 43)有 2 项代谢异常, 有 20.75%(n = 55)有 3 项代谢异常, 有 18.11%(n = 48)有 4 项代谢异常, 仅有 6.42%(n = 17)有 5 项代谢异常。

2.3 不同年龄及 BMI 亚组代谢综合征的发病情况

根据年龄将子宫内膜癌患者分为年龄 < 40 岁亚组和年龄 ≥ 40 岁亚组, 在年龄 ≥ 40 岁亚组中发生 MS 者占 42.04%, 稍高于年龄 < 40 岁亚组的 37.04%, 但二者相比差异无统计学意义 (P = 0.373)。根据 BMI 将子宫内膜癌患者分为 4 个亚组, 随着 BMI 的增加, 各亚组发生 MS 者的比例增加, 从低体质量亚组的 0 增至肥胖亚组的 100%; 超重亚组和肥胖亚组 MS 发生率分别为正常体质量亚组的 3.76 倍和 4.72 倍, 肥胖亚组 MS 发生率为超重亚组的 1.26 倍; 各组之间 MS 发生率相比, 差异有统计学意义(表 2)。

表 2 不同年龄及 BMI 子宫内膜癌患者中 MS 的发病情况

| | Patients complicated with MS | P |
|--------------------------|------------------------------|-------|
| Age /years | | 0.373 |
| <40 (n = 27) | 10(37.04%) | |
| ≥ 40 (n = 238) | 101(42.04%) | |
| BMI/(kg/m ²) | | 0.000 |
| Underweight (n = 2) | 0(0%) | |
| Normal weight (n = 170) | 36(21.18%) | |
| Over weight (n = 88) | 70(79.55%) | |
| Obesity (n = 5) | 5(100%) | |

EC: endometrial cancer; MS: metabolic syndrome; BMI: body mass index

2.4 代谢紊乱性疾病与子宫内膜癌的发病风险的多因素回归分析

单因素方差分析显示合并 MS 的子宫内膜癌亚组与不合并 MS 的子宫内膜癌亚组的腰围、BMI、SBP、DBP、TG、HDL-C、FPG 相比, 差异均有

表 3 代谢综合征发病风险的多因素回归分析

Table 3 Adjusted odds ratios (ORs) for metabolic syndrome in multivariable logistic regression analyses

| Covariables | B | Standard error | Wald | P | OR | 95%CI |
|---------------------|-------|----------------|--------|-------|-------|----------------|
| Waist circumference | 1.703 | 0.474 | 12.914 | 0.000 | 5.491 | 2.169 ~ 13.902 |
| DBP | 0.249 | 0.083 | 8.959 | 0.003 | 1.282 | 1.090 ~ 1.509 |
| TG | 2.238 | 0.904 | 6.135 | 0.013 | 9.374 | 1.595 ~ 55.085 |

DBP: diastolic blood pressure; TG: triglycerides; CI: confidence interval.

统计学意义。将这些因素进行 Logistic 多因素回归分析并进行相对危险度的计算,结果显示腰围、DBP、TG 是子宫内膜癌合并代谢综合征的独立危险因素 ($P < 0.05$),且相对危险度分别为 5.491、1.282 和 9.374(表 3)。

2.5 是否合并代谢综合征的子宫内膜癌患者临床病理资料的比较

子宫内膜癌组合并 MS 的 111 例患者与不合并 MS 的 154 例患者相比,两组的平均年龄相当;绝经者所占比例虽然两组相比无统计学差异,但合并 MS 的亚组 (51.35%) 稍高于不合并 MS 者 (48.05%)。两亚组患者的临床病理资料比较显示,病理类型、低分化组、分期在两亚组间无统计学差异,但高分化与中分化所占的比例在两亚组间差

异有统计学意义(表 4)。

3 讨 论

子宫内膜癌是女性三大恶性肿瘤之一,患者数占女性生殖道恶性肿瘤总数的 20% ~ 30%^[7]。近年来子宫内膜癌的发病率在世界范围内呈增高趋势。我国子宫内膜癌的发病率也在逐年上升,从上世纪 80 年代初期 0.85/10 万的发病率增至本世纪初期 2.34/10 万^[8]。由于子宫内膜癌患者多并发肥胖、高血压、糖尿病、血脂代谢障碍,因此,子宫内膜癌患者的生存质量及预后受并发疾病的影响较大。但关于在子宫内膜癌患者中代谢综合征及其组分的发病情况,目前国内外的研究尚少。

本研究选取 265 例子宫内膜癌患者为研究组,以年龄及绝经状态进行匹配的体检女性为对照组。主要考虑到年龄大或绝经者易发生脂代谢异常,对代谢综合征或代谢紊乱的发病情况有一定的影响^[9]。本研究进行子宫内膜癌亚组分析的结果也显示,年龄 ≥ 40 岁者 MS 发生率稍高于年龄 < 40 岁者,绝经者所占比例在合并 MS 的亚组稍高于不合并 MS 的子宫内膜癌亚组。但既往关于中国人子宫内膜癌与代谢综合征关系的分析中,均未将绝经状态作为一个重要因素进行匹配,而仅以年龄进行匹配^[10-11]。在本研究中,子宫内膜癌组 MS 发病率为 41.89%,稍低于国内报道的 43.9%^[10],其原因可能与本研究组绝经者比例较低有关(49.43%比 67.5%)。广东地区一般人群 MS 发病率为 5.71% ~ 16.97%^[12-13],与本研究中对照组 MS 发病率 9.28% 基本一致,说明本研究选取的对照组能反映一般女性人群 MS 的发病情况。本研究发现,子宫内膜癌组患者代谢综合征发病率、腰围、BMI、收缩压、舒张压、TG、FPG 水平均高于对照组,HDL-C 水平低于对照组。与国内外的相关研究结果一致^[10-11]。

表 4 合并或不合并代谢综合征的子宫内膜癌患者临床和生化资料的比较

Table 2 Comparison of clinical and biochemical parameters of endometrial cancer patients with and without the metabolic syndrome [% (n/N)]

| Variables | EC with MS (n = 111) | EC without MS (n = 154) | P |
|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------|
| Age/years ($\bar{x} \pm s$) | 53 \pm 9 | 52 \pm 10 | 0.655 |
| Menopause patients | 51.35(57/111) | 48.05(74/154) | 0.343 |
| Pathological type | | | |
| EA | 97.30(108/111) | 98.70(152/154) | 0.349 |
| Others | 2.70(3/111) | 1.30(2/154) | 0.349 |
| Stage | | | |
| I | 78.38(87/111) | 68.18(105/154) | 0.072 |
| II | 6.31(7/111) | 12.34(19/154) | 0.142 |
| III | 15.31(17/111) | 19.48(30/154) | 0.418 |
| Pathological differentiation | | | |
| High | 61.04(68/111) | 73.87(114/154) | 0.035 |
| Moderate | 26.12(29/111) | 15.58(24/154) | 0.035 |
| Low | 10.81(12/111) | 12.34(19/154) | 0.847 |

EC: endometrial cancer; MS: metabolic syndrome; EA: Endometrioid adenocarcinoma.

代谢综合征作为一种多种代谢异常的集结状态,其组分异常者发生糖尿病及心血管疾病的危险性也增高^[14]。在我们的研究中发现,尽管子宫内膜癌患者中MS发病率高达41.89%,其为对照组的4.5倍,但是合并不同程度代谢异常者的比例更高,其中最高者为HDL-C占55.09%,最低者为FPG占26.04%。在子宫内膜癌患者中MS各组分中没有任何异常者仅占13.96%,其余为1~5项异常者。由于这些患者同样罹患子宫的恶性肿瘤,故提示我们在临床实践中有必要关注不合并MS但存在代谢异常的子宫内膜癌患者。

流行病学研究显示,子宫内膜癌与超重/肥胖、糖尿病、高血压有关^[6],且中心性肥胖是发展为代谢综合征的主要因素。根据BMI将子宫内膜癌患者进行分组也表明随着BMI值的升高,合并MS的比例增高。低体重组者无MS患者,大部分MS分布于超重及肥胖组。多因素分析也显示,腰围是子宫内膜癌合并MS的独立危险因素。同时,腰围也是诊断MS的必要条件。这提示我们控制体质量可以降低子宫内膜癌合并MS的风险。

本研究中DBP和TG是子宫内膜癌合并MS的另外两个独立危险因素。胰岛素抵抗在MS病程中起关键作用^[15],而超重/肥胖会导致胰岛素、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)分泌量增加,促进子宫内膜增殖;高血压患者常常伴有细胞凋亡异常、凋亡通路功能障碍,由于细胞净增殖率提高使得发生肿瘤的风险增加^[16]。而MS患者体内胰岛素水平和IGF-I水平也会升高,可能是通过以上途径起作用,这提示子宫内膜癌与代谢综合征在发病机制方面有内在联系。

尽管目前已有研究表明MS是子宫内膜癌发病的危险因素,但合并MS的子宫内膜癌患者与不合并MS的子宫内膜癌患者相比临床病理情况如何尚无定论。有研究表明合并MS与否的两组子宫内膜癌患者的临床病理因素无明显差异^[10]。本研究发现两组的病理类型、分期之间无统计学差异,但合并MS的子宫内膜癌组高分化比例较低,中分化比例较高,而低分化比例两组间无统计学差异。多个研究表明,MS患者处于炎症前状态,这一状态在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用。MS患者体内处于过表达状态的多种炎症因子,可通过干扰胰岛素信号转导、降低过氧化物酶增殖活化和对胰岛素B细胞代谢的全面一直诱发

胰岛素抵抗,形成细胞因子-蛋白质激素间的恶性循环,从而影响恶性肿瘤病程的发生发展^[15,17]。而癌组织的分化程度是影响子宫内膜癌预后的一个重要因素,故推断MS会影响子宫内膜癌患者的预后。但是本研究未就两亚组的长期生存率进行分析,留待进一步进行追踪研究。有学者在乳腺癌中的研究发现,合并MS者的预后较不合并MS者预后差^[5]。在结直肠癌中的研究发现,降低MS的发病率可以降低其复发及肝脏转移的风险^[18]。

总之,本研究发现子宫内膜癌患者中代谢综合征的发病率较高,单独并发MS某个或某几个组分异常的比例更高;另外,随着BMI的增长,子宫内膜癌患者中MS的发生率增加。但这些因素之间的相关性尚需大样本前瞻性研究证实。

参考文献:

- [1] Antonini-Canterin F, La Carrubba S, Gullace G, et al. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study [J]. *Angiology*, 2010, 61(5): 443-448.
- [2] Sun F, Tao Q, Zhan S. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118924 non-diabetic Taiwanese in a retrospective cohort [J]. *Nephrology*, 2010, 15(1): 84-92.
- [3] Wassink AM, Van der Graaf Y, Olijhoek JK, et al. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(2): 213-223.
- [4] Tsilidis KK, Brancati FL, Pollak MN, et al. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort [J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(1): 1-10.
- [5] Healy LA, Ryan AM, Carroll P, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(4): 281-288.
- [6] Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(2A): 3A-11A.
- [7] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.