

代谢综合征对非三阴型乳腺癌预后的影响

吴文霞, 张萌*

[摘要] **目的** 探讨代谢综合征(MS)及其组份对非三阴型乳腺癌(non-TNBC)预后的影响。**方法** 分析2016年1月1日至2017年3月30日本单位入院的新诊断的non-TNBC患者。收集临床及病理资料并进行为期3年随访。Kaplan-Meier法探讨MS及其组份与患者生存预后的关系。用多因素COX回归分析探索影响预后的因素。**结果** 总入选194名患者,MS者有12人,非MS为168人(14人部分数据存在缺失)。MS组有2人死亡,3年生存率为81.8%;非MS组2人死亡,3年生存率为98.8%($P<0.05$)。合并MS的患者死亡风险增高($HR=62.788$, 95%CI: 1.342~2937.323, $P<0.05$)。同时合并高血压、血糖异常和血脂异常中的2项及以上的患者死亡风险比只存在一项或无异常的患者高($HR=23.397$, 95%CI: 1.918~285.405, $P<0.05$)。**结论** 代谢综合征增加非三阴型乳腺癌患者死亡风险。

[关键词] 代谢综合征;非三阴型乳腺癌;预后

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2024.01.007

中图分类号: R739.7

文献标识码: A

The effect of metabolic syndrome on prognosis of non-triple negative breast cancer

WU Wen-xia, ZHANG Meng

Department of General Practice, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510289, China

Corresponding author: ZHANG Meng, zhangm7@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To explore the prognostic value of metabolic syndrome (MS) and its components in outcome of patients with non-Triple Negative Breast Cancer (non-TNBC). **Methods** The study included the newly diagnosed non-TNBC during Jan 1 2016 and Mar 30 2017. Clinical and pathological data were collected, and the patients were followed up for 3 years. The Kaplan-Meier analysis was used to explore the association between the MS and its components and the overall survival (OS). The prognosis factors were analyzed by the multivariable Cox proportional hazards regression models. **Results** 194 patients were included with 12 in MS group and 168 in non-MS group. During the follow-up, there were 2 patients died in MS group, which OS rate was 81.8%. While in the non-MS group, 2 patients died and the OS rate was 98.8% ($P<0.05$). After adjusting the menopausal status age, tumor stage and pathological factors, MS was the independently risk factor for poor OS ($HR=62.788$, 95%CI: 1.342-2937.323, $P<0.05$). The patients with two or more items of hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia had higher death risk, compared with the patient with only one or none of them ($HR=23.397$, 95%CI: 1.918-285.405, $P<0.05$).

Conclusion MS was associated with poor prognosis of non-Triple Negative Breast Cancer.

[Key words] metabolic syndrome; non-triple negative breast cancer; prognosis

代谢综合征(MS)是以肥胖、高血压、血脂异常、高血糖为特征的代谢紊乱症候群。研究显示中国居民的MS患病率达10.5%^[1]。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,MS是乳腺癌发生的高危因素^[2],然

而,MS与乳腺癌的生存预后的关系,目前结论不一^[3,4]。三阴型乳腺癌(TNBC)是指病理类型为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER2)均为阴性的乳腺癌。与TNBC相比,非三阴型乳腺癌(non-TNBC)的复发和死亡风险更低,具有更长的生存时间。因此,探索可调控因素MS与non-TNBC预后的关系,以期进一步降低这类乳腺癌患者的死亡风险,具有重要的临床意义。

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院全科医学科,广州510289

*通信作者:张萌, Email: zhangm7@mail.sysu.edu.cn

本研究旨在探讨 MS 及其组份对早期 non-TN-BC 患者 3 年总生存率的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究选取 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 3 月 30 日入住中山大学孙逸仙纪念医院,通过穿刺或手术病理新确诊的浸润性乳腺癌女性患者。纳入标准:具有较完整的临床病史、生化检查数据及肿瘤病理报告。术前未接受包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗在内的抗肿瘤治疗。排除标准:取得病理标本前接受了抗肿瘤治疗,重要的病史及检验资料数据不全,IV 期乳腺癌及 TNBC 患者。本研究获得中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准(SYSEC-KY-KS-2019-066),入选患者豁免知情同意书。

1.2 方法

①通过本研究单位电子病历系统,查询相关数据。临床数据包括:既往病史(糖尿病、高血压、血脂异常)、用药史;年龄、体重、身高、体质指数(BMI)、绝经状态。收集空腹血标本生化检测结果,具体为空腹血糖和血脂,后者包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。肿瘤病理及免疫组化数据:包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER2)、Ki-67,以及肿瘤组织级别。TNBC 定义为病理类型 ER-、PR-和 HER2-。肿瘤分期遵照 2018 版 AJCC 乳腺癌 TNM 分期系统。②MS 的定义标准:超重与肥胖: BMI ≥ 25.0 kg/m²;空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或有糖尿病病史;血压 $\geq 140/90$ mmHg,或已确诊高血压; TG ≥ 1.7 mmol/L 或 HDL-C < 1.00 mmol/L,符合以上三项或三项以上者可诊断为 MS。③随访:入选患者均按临床规范随访,每 3 个月到每半年复查一次。随访包括院内住院资料查询和电话随访,了解患者生存情况。对所有患者进行为期 3 年的随访。总生存期定义为确诊第一天至死亡日期。随访终止时间为死亡日期或失联患者的末次随访日期或随访终止的日期。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件。年龄为连续性变量,年龄描述采用均数(\pm 标准差)。月经状态、肿瘤分期及免疫组化等分类变量,采用人数(百分比)描述,它们之间的比较采用卡方检验。采用 Kaplan-

Meier 法绘制总生存曲线,MS 及其组份异常与否与总生存率之间的比较采用 Log-rank 检验。Cox 回归模型用于分析影响乳腺癌总生存期的危险因素。所有统计采用双侧概率检验, $P < 0.05$ 表示差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究总入选 194 名患者,随访时间为确诊后 36 个月。见表 1。

表 1 临床与病理特征

年龄/岁	49 \pm 11
绝经状态/例(%)	76(39.2)
高血压病史/例(%)	33(17.0)
血糖异常病史/例(%)	10(5.2)
血脂异常病史/例(%)	51(26.3)
BMI ≥ 25.0 kg/m ² /例(%) [*]	53(41.4)
代谢综合征/例(%) [*]	12(6.7)
肿瘤分期/例(%)	
I	32(16.5)
II	116(59.8)
III	46(23.7)
免疫组化/例(%)	
ER(+)	159(82.0)
PR(+)	137(70.6)
HER2(+)	69(35.6)
组织分级/例(%) [*]	
I	4(3.1)
II	73(55.7)
III	54(41.2)
KI-67/例(%) [*]	
$\leq 15\%$	23(11.9)
15-30	79(40.9)
$\geq 15\%$	91(47.2)
新辅助化疗/例(%)	38(19.6)

注: BMI: 体质指数, ER: 雌激素受体, PR: 孕激素受体, HER-2: 人表皮生长因子受体 2; ^{*}数据存在缺失,其中 BMI 数据缺失 66 例,代谢综合征评估缺失 14 例(MS 的定义标准: 超重与肥胖: BMI ≥ 25.0 kg/m²;空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或有糖尿病病史;血压 $\geq 140/90$ mmHg,或已确诊高血压; TG ≥ 1.7 mmol/L 或 HDL-C < 1.00 mmol/L,符合以上三项或三项以上者可诊断为 MS。如果不够 3 项进行判断代谢综合征的话,即定义为代谢综合征评估缺失),病理组织分级缺失 63 例, Ki-67 缺失 1 例

2.2 MS 与非 MS 患者乳腺癌病理特征的比较

在 194 名患者中,有 12 名患者合并诊断 MS,

168 名非 MS。按照代谢综合征状态不同,比较两组之间乳腺癌分期、免疫组化特征(见表 2)。

表 2 代谢综合征与非代谢综合征的乳腺癌分期、免疫组化之间的比较[n(%)]				
变量	非代谢综合征 ^a (n=168)	代谢综合征 ^a (n=12)	χ ² 值	P 值
乳腺癌分期			0.655	0.721
I	29(17.3)	2(16.7)		
II	100(59.5)	6(50.0)		
III	39(23.2)	4(33.3)		
免疫组化				
ER			0.011	0.917
阳性	138(81.2)	10(83.3)		
阴性	30(17.9)	2(16.7)		
PR			0.153	0.696
阳性	117(69.6)	9(75.0)		
阴性	51(30.4)	3(25.0)		
HER-2 ^b			2.456	0.117
阳性	65(39.4)	2(16.7)		
阴性	100(60.6)	10(83.3)		
KI-67 ^c			0.495	0.781
<15%	19(11.4)	1(8.3)		
15%~30%	80(47.9)	7(58.3)		
>30%	68(40.7)	4(33.3)		
新辅助化疗	31(18.5)	4(33.3)	1.583	0.208

注:ER:雌激素受体,PR:孕激素受体,HER-2:人表皮生长因子受体;a:3 例为不确定分型;b:数据缺失 1 例

2.3 生存分析的比较

采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线,并进行 Log-rank 检验比较(见图 1)。MS 组 12 人,有 2 人死亡,总生存率为 81.8%;非 MS 组 168 人,有 2 人死亡,总生存率为 98.8%,两组生存率差异有统计学意义(Log-Rank 比较,χ²=13.286, P=0.000)。在 BMI、血糖、血压、血脂四项代谢指标中,存在 2 项及以上代谢异常患者总共 56 人(其中 3 人死亡),一项及以下为 126 人(其中 2 人死亡),生存率分别为 94.4%、98.3%。两组生存率差异无统计学意义(Log-Rank 比较,χ²=1.990, P=0.158)(图 2)。血糖、血压、血脂三项代谢异常中,存在 2 项以上的有 35 人,其中有 3 人死亡;一项及以下异常有 159 人,其中有 2 人死亡,生存率分别为 90.9%和 98.8%(Log-Rank 比较,χ²=6.235, P=0.013)(见图 3)。

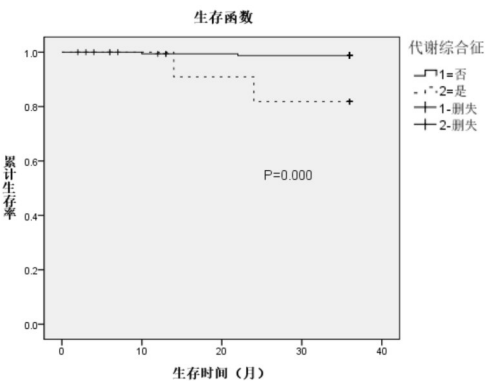


图 1 代谢综合征与非代谢综合征患者生存率比较
注:代谢综合征组 12 人,有 2 人死亡,总生存率为 81.8%;非代谢综合征组 168 人,有 2 人死亡,总生存率为 98.8%。两组生存率差异有统计学意义(Log-Rank 比较,χ²=13.286, P<0.001)

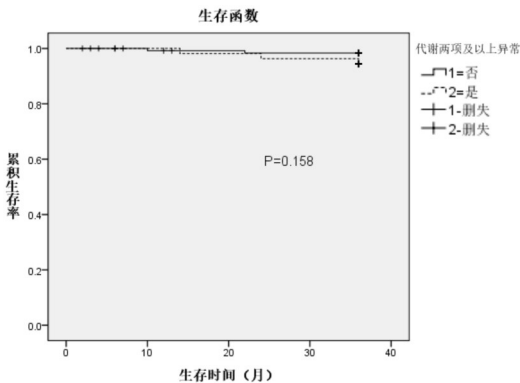


图 2 代谢综合征组份中,存在 2 项及以上与存在 1 项或无代谢异常患者生存率比较

注:在血糖、血压、血脂及 BMI 四项代谢指标中,存在 2 项及以上代谢异常患者总共 56(其中 3 人死亡)人,一项及以下为 126(其中 2 人死亡)人,生存率分别为 94.4%、98.3%。两组生存率差异无统计学意义(Log-Rank 比较,χ²=1.990, P=0.158)

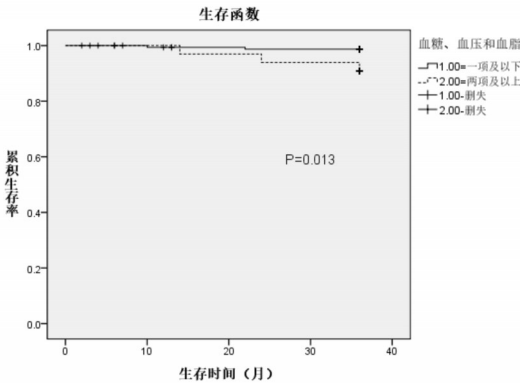


图 3 血糖、血压和血脂异常中,存在 2 项及以上与仅 1 项或无代谢异常患者生存率比较
注:血糖、血压、血脂三项代谢异常中,存在 2 项以上的有 35 人,其中有 3 人死亡;一项及以下异常有 159 人,其中有 2 人死亡,生存率分别为 90.9%和 98.8%(Log-Rank 比较,χ²=6.235, P=0.013)

2.4 生存预后的影响因素

Cox 回归模型分析探讨 MS 及其组份对乳腺癌总生存期的影响(见表 3)。在矫正绝经状态、年龄、肿瘤分期及病理因素后,合并 MS 的患者死亡

风险增高,差异有统计学意义。同时合并高血压、血糖异常和血脂异常中 2 种及以上代谢异常的患者死亡风险比只存在一项或无代谢指标异常的患者高,差异有统计学意义。

表 3 矫正后的代谢综合征及其组份与乳腺癌总生存率风险比^a

变量	β	SE	Wald χ ²	HR	95%CI	P 值
总生存期与代谢综合征						
代谢综合征 vs. 非代谢综合征	4.140	1.962	4.452	62.788	1.342~2937.323	0.035
总生存率与代谢综合征各组份						
TG≥1.7 mmol/L vs. <1.7 mmol/L	1.687	1.040	2.630	5.406	0.703~41.541	0.105
HDL-C<1.00 mmol/L vs. ≥1.00 mmol/L	1.104	1.143	0.932	3.015	0.321~28.351	0.334
血糖异常	1.300	1.071	1.473	3.668	0.450~29.911	0.225
高血压	2.138	1.458	2.150	8.481	0.487~147.748	0.143
BMI≥25.0 kg/m ²	0.140	1.058	0.018	1.151	0.145~9.153	0.894
总生存率与合并代谢异常项目(血糖、血压、血脂、BMI)						
2 项以上 vs. 1 项及以下	1.779	1.174	2.298	5.925	0.594~59.117	0.130
1 项及以上 vs. 无异常	-0.265	1.044	0.064	0.767	0.099~5.935	0.800
总生存率与合并代谢异常项目(血糖、血压或血脂异常)						
2 项以上 vs. 1 项及以下	3.153	1.276	6.102	23.397	1.918~285.405	0.013
1 项及以上异常 vs. 无异常	0.924	1.075	0.739	2.519	0.306~20.707	0.390

注:d 矫正因素:年龄、绝经、肿瘤病理分期、KI67 及免疫分型;BMI:体质指数,TG:甘油三酯,HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

3 讨 论

3.1 代谢综合征与乳腺癌病理特点及生存率的关系

本研究发现 MS 患者 3 年生存率比非 MS 患者降低,差异有统计学意义($P=0.000$)。MS 是 non-TNBC 患者 3 年期预后差的独立危险因素($HR=62.788$, $95\%CI: 1.342-2937.323$, $P=0.035$)。同时合并血糖、血脂、血压异常中的 2 项是患者预后差的独立危险因素($HR=23.397$, $95\%CI: 1.918-285.405$, $P=0.013$)。

既往 Buono 等^[5]研究显示,MS 增加早期乳腺癌复发($HR=1.51$, $P=0.07$)和死亡风险($HR=3.01$, $P<0.0001$)。本研究发现,在矫正绝经状态、年龄、肿瘤分期及病理因素后,合并 MS 的 non-TNBC 患者死亡风险增高。这提示,MS 对 non-TNBC 预后的影响不受绝经状态、病理等因素影响。在临床工作中,对于合并有 MS 的 non-TNBC 患者,可能需要更严密的肿瘤监测、加强随访,并积极控制代谢异常。本研究结果提示,代谢综合征与乳腺癌病理分期及免疫组化特点无显著相关性。这与既往研究结果是一致的^[6]。

3.2 代谢综合征各组份与非三阴型乳腺癌生存率的关系

肥胖是代谢综合征的中心环节。本研究中,以 $BMI\geq 25\text{ kg/m}^2$ 为标准的超重/肥胖患者,其死亡风险与非超重/肥胖患者差异无统计学意义($HR=1.151$, $95\%CI: 0.145\sim 9.153$, $P=0.894$)。既往研究中,Cho 等^[7]研究显示 $BMI\geq 25\text{ kg/m}^2$ 是乳腺癌生存预后差的危险因素($P=0.030$)。本研究与既往研究结果不同,分析其可能原因为:纳入人群的差异,比如上述研究患者均接受根治性手术,而本研究中并非所有患者均接受手术治疗。同时在本研究中,具有 BMI 数据的病人为 128 人,其中存在超重的患者仅 53 人,例数较少,未根据患者治疗方案、病理分型做亚组分析,研究随访时间较短,可能需要进一步增大样本量及随访时间,进一步探讨其间的关联。

高血糖增加 ER+/PR+ 乳腺癌死亡风险,而对 ER-/PR- 乳腺癌患者无显著影响^[8]。血脂异常与乳腺癌的预后,目前研究结论不一^[7,9]。本研究表明,血脂异常、高血糖、高血压增加乳腺癌死亡风险,但差异无统计学意义。上述代谢异常中,同时合并 2 种代谢异常是 non-TNBC 患者死亡的独立危险因素。

3.3 代谢综合征与乳腺癌预后关联背后的机制

MS 与乳腺癌发病、进展及预后机制目前尚未十分明确。肥胖导致瘦素升高、瘦素抵抗、慢性炎症反应、芳香化酶活性增强,从而促进肿瘤的发生和发展^[10]。糖尿病存在高胰岛素血症、胰岛素抵抗,促进肝脏中 IGF-1 的生成,并抑制性激素结合球蛋白(SHBG)和 IGF 结合蛋白(IGFBP)的分泌,这些因素均导致乳腺肿瘤细胞的增殖与蛋白质合成^[11]。高血压与乳腺癌则可能是通过血管紧张素系统而存在关联^[17]。高胆固醇通过其代谢产物 27 羟基胆固醇,激活肝 X 受体配体,从而促进乳腺癌细胞进展、转移^[12]。总体而言,MS 导致乳腺癌进展的确切机制有待进一步研究。

目前临床研究表明代 MS 与非三阴型乳腺癌的发生、发展及预后的紧密存在一定的争议。本研究结果表明,MS 是早期非三阴型乳腺癌 3 年期预后差的独立危险因素。作为临床医师,临床工作中需特别关注患者的代谢状态,积极控制患者各项代谢异常。这对预防乳腺癌的发生、发展可能具有重要意义。本研究是个单中心、回顾性临床观察性研究,样本量较少,随访时间短。且缺少乳腺癌治疗后代谢情况的数据。后续的临床研究需要进一步增加样本量及延长随访时间。同时可进一步探讨乳腺癌诊疗过程中代谢异常的控制情况与预后的关联。

参 考 文 献

- [1] Xi B, He D, Hu Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009 [J]. *Prev Med*, 2013, 57(6): 867-871.
- [2] Hauner D, Hauner H. Metabolic syndrome and breast cancer: is there a link? [J]. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9(4): 277-281.
- [3] Dibaba DT, Ogunsina K, Braithwaite D, et al. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 209-218.
- [4] Guo M, Liu T, Li P, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis of Follow-Up Studies [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1290.
- [5] Buono G, Crispo A, Giuliano M, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(2): 401-409.
- [6] Buono G, Crispo A, Giuliano M, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(2): 401-409.
- [7] Cho WK, Choi DH, Park W, et al. Effect of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients According to Subtype, Metabolic Syndrome, and Treatment [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5): e1141-e1147.
- [8] Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F, et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18): 3881-3888.
- [9] Lofterod T, Mortensen ES, Nalwoga H, et al. Impact of pre-diagnostic triglycerides and HDL-cholesterol on breast cancer recurrence and survival by breast cancer subtypes [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 654.
- [10] Santaniemi M, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(5): 745-750.
- [11] Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer [J]. *Obes Rev*, 2007, 8(5): 395-408.
- [12] Dong S, Wang Z, Shen K, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629666.

(收稿日期:2023-11-17)