

代谢综合征与乳腺癌关系的研究进展

陶翠云 综述,郑荣生,杨燕 审校
(蚌埠医学院第一附属医院,安徽 蚌埠 233000)

摘要:大量流行病学资料以及临床研究已证实代谢综合征与乳腺癌的发生发展和预后密切相关,其影响机制可能涉及胰岛素、胰岛素样生长因子-1、胰岛素抵抗、内源性激素、瘦素、脂联素、炎症因子等多种因子。因此,控制血糖、体重和血脂可能是预防乳腺癌发生和复发转移的有利措施。

关键词:乳腺癌;代谢综合征;糖尿病;肥胖;高血压;血脂异常

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)09-0771-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.09.A013

Research Progress in Relationship Between Metabolic Syndrome and Breast Cancer

TAO Cui-yun, ZHENG Rong-sheng, YANG Yan

(The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

Abstract: A great number of epidemiological and clinical studies have confirmed that metabolic syndrome is closely related to the development and progression of breast cancer, and its pathogenesis is associated with many kinds of factors, such as insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin resistance, endogenous hormone, leptin, adiponectin, inflammatory factors, and etc. Therefore, control blood glucose, body weight and blood lipids may be the positive measures to prevent breast cancer development, recurrence and metastasis of breast cancer.

Key words: breast cancer; metabolic syndrome; diabetes; obesity; hypertension; dyslipidemia

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,发病率位居女性恶性肿瘤的首位。目前,有关代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与乳腺癌的研究逐渐被重视。代谢综合征是一组症候群,是以糖代谢异常(以糖尿病研究为主)、中心性肥胖、高血压、血脂异常等多种主要疾病或危险因素在个体聚集为特征。本文就代谢综合征与乳腺癌发生、发展及预后的相关性研究进展作一综述。

1 糖尿病与乳腺癌

1.1 糖尿病与乳腺癌发病

2010年美国糖尿病学会(American Diabetes

Association, ADA)和美国癌症学会(American Cancer Society, ACS)联合发表共识,糖尿病(主要是2型糖尿病)患者具有更高的子宫内膜癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌和乳腺癌发病风险^[1]。Boyle等^[2]对以非糖尿病者空腹血糖升高为观察组,非糖尿病者空腹血糖正常为对照组的十大队列研究,提取数据并综合分析,结果显示非糖尿病者空腹血糖的升高会增加乳腺癌罹患风险。另有国外多位学者报道2型糖尿病可增加乳腺癌发病风险^[3-5]。我国学者Liao等^[6]报道糖尿病可显著增加乳腺癌发病风险,尤其是绝经后女性(RR=1.25, 95%CI: 1.20~1.29),同时提高死亡率(RR=1.44, 95%CI: 1.31~1.58),认为糖尿病为乳腺癌发病的危险因素。

1.2 糖尿病影响乳腺癌发生发展的可能机制

糖尿病与乳腺癌有着共同的危险因素,如年龄、性别、种族、肥胖、体育活动与饮酒等^[7-9],糖尿病促

收稿日期:2014-12-05;修回日期:2015-02-09

基金项目:安徽省自然科学基金(1408085QH166)

通讯作者:郑荣生, E-mail: zhengrongsheng@csc.org.cn

进乳腺癌发生发展机制的研究大致有以下几种。

1.2.1 胰岛素/胰岛素样生长因子途径

Rose 等^[10]通过体外乳腺癌细胞系研究发现：(1)胰岛素通过刺激磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)信号途径和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/Akt 信号途径促进肿瘤细胞扩散,也可作为细胞的存活剂,增强迁移和侵袭能力；(2)高胰岛素血症通过内分泌系统影响乳腺癌细胞；(3)胰岛素与雌激素具有复杂的相互作用,可诱导、活化脂肪基质细胞芳香化酶和肿瘤性类固醇激素受体表达,抑制性激素结合球蛋白,提高雌激素的合成及其活性,促进雌激素依赖性乳腺癌发生发展。Ahmadieh 等^[11]认为增加胰岛素、改变生长激素及其因子的水平可活化 MAPK 途径。MAPK 可加速细胞分裂增殖,抑制细胞周期抑制蛋白表达,解除对细胞周期的阻滞,促进分裂,促进乳腺癌发生发展；可促进血管内皮细胞增殖和新生血管生成,加速肿瘤细胞生长及扩散。

胰岛素样生长因子系统在正常细胞的生长、发育和维持内环境稳定中有重要作用,同时有助于恶性细胞增殖。Mohanraj 等^[12]发现一种诱导细胞凋亡的人胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGF-binding proteins-3, IGFBP-3),它通过自分泌、旁分泌途径对多种细胞生长及凋亡起调控作用。研究发现 PI3K/Akt 信号和 MAPK/ERK1/2 信号通路参与了胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)诱导的血管内皮细胞生长因子-C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)的上调,并证明在乳腺癌淋巴转移中有重要作用^[13]。

1.2.2 高血糖途径

葡萄糖是肿瘤细胞的能量来源,长期的高血糖可作为营养基促进肿瘤细胞生长,同时可导致细胞呼吸发生障碍,无氧酵解增加,糖酵解增强,充分代偿呼吸酶系统的损伤,促使正常细胞演变为肿瘤细胞^[14]。糖在分解代谢过程中产生了大量的超氧阴离子等活性氧族,活性氧可作为一种信号分子增加肿瘤内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,促进微血管生成^[15]。

1.2.3 胰岛素抵抗途径

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指机体对胰岛素的生理作用反应性或敏感性降低。目前已证实,

IR 是 2 型糖尿病发病的机制和主要的病理生理特征之一。我国多位学者报道了 IR 会促进乳腺癌发生,并可能是乳腺癌发病的独立危险因子^[16,17]。Capasso 等^[18]的研究进一步支持 IR 是乳腺癌发病的主要危险因素。此外,IR 所致的长期慢性高血糖具有一定毒性作用,可能引起细胞突变从而发挥致癌作用^[19]。

1.2.4 内源性激素调节途径

研究发现生长激素(growth hormone, GH)可对乳腺癌中的胰岛素样生长因子-I 受体(IGF receptor-I, IGF-IR)活性产生重要影响,进而干扰胰岛素样生长因子系统,促进乳腺癌细胞增殖、扩散。Felice 等^[20]研究 GH 对雌激素受体阳性的乳腺癌细胞系的作用时发现,T47D 细胞表达 GH 受体,且 GH 提高 17 β -雌二醇(E2)水平,刺激乳腺癌细胞增殖。同时研究发现,GH 在 T47D 细胞中可不依赖于 IGF-I 和 IGF-IR 表达及 IGF-IR 信号传导而直接作用于乳腺癌细胞。

1.3 糖尿病与乳腺癌预后

合并糖尿病的乳腺癌患者其临床分期往往较晚,可能与患者长期重视糖尿病治疗而忽视对乳腺癌常规筛查有关。有报道该类患者往往因可能出现与化疗毒性相关风险,如发热、感染等而拒绝化疗,影响预后^[21]。一项有关糖尿病对乳腺癌预后影响的 Meta 分析结果显示,该类患者发现时大多已属晚期,有相对更高的病死率^[22]。另有报道,糖尿病的治疗药物二甲双胍及其衍生物可在体内外抑制包括乳腺癌在内的肿瘤细胞的生长增殖能力及侵袭力^[23]。

2 肥胖与乳腺癌

2.1 肥胖与乳腺癌发病

目前国际上通常以体重指数来判断肥胖程度。早在 20 世纪 60 年代,研究者已发现肥胖可增加女性乳腺癌发病风险。国内外多项有关乳腺癌的研究也将体重指数作为判断肥胖程度的一项重要指标,指出肥胖或超重可显著性增加绝经后女性乳腺癌发病风险^[24,25]。

2.2 肥胖促进乳腺癌发生发展的可能机制

近年来有关肥胖促进乳腺癌发生发展机制的研究较多,其作用机制可能涉及胰岛素、IGF-I、雌激素、瘦素、脂联素、炎症因子等多种肥胖相关因子。已

有研究证明,肥胖通过内分泌和旁分泌途径增加瘦素的产生并降低脂联素的生成,调节这两种脂肪细胞因子的循环水平,增加乳腺癌发病风险^[26]。有体外研究表明瘦素可通过瘦素-PI3K-AKT-bcl-2轴抑制乳腺癌细胞凋亡并可刺激乳腺癌细胞 VEGF 表达,促进肿瘤细胞增殖及微血管生成,提高乳腺癌的侵袭力和转移能力^[27,28],而脂联素可通过促进 p53、LKB1 等抑癌基因的表达,产生相反的抑制作用,对乳腺癌的发生发展较为重要^[26,29]。肥胖诱发炎症是脂肪组织功能障碍的一个表现,被认为是肥胖与癌症相关的因素^[30]。

2.3 肥胖与乳腺癌预后

宋桂杭等^[31]进行的一项肥胖与乳腺癌预后相关因素 Meta 分析,肥胖组与非肥胖组的淋巴结转移阳性率、肿瘤最大径>2 cm 的比例、肿瘤病理分级 3 级的比例差异均有统计学意义。将体质量指数分级标准及预后相关因素相同的文献进行亚组分析,除 3 篇英文文献提示肥胖组与非肥胖组的雌激素受体阳性率和雌激素受体阴性率差异有统计学意义外,其余预后相关因素均与肥胖无关。肥胖可增加绝经后女性乳腺癌的发病率,但不论患者是否绝经,肥胖对其预后均产生不利影响^[32]。目前有关减轻体重与乳腺癌预后关系的研究尚未定论。

3 高血压与乳腺癌

Pereira 等^[33]在智利圣地亚哥 3 家医院以年龄为匹配因素的病例对照研究中发现高血压与乳腺癌显著性相关,这对研究乳腺癌的发生发展以及预后有一定意义。Li 等^[34]报道长期使用钙离子通道阻滞剂与乳腺癌的发生有关,因此需要进一步优化临床试验设计来减少其潜在致癌性的剂量及种类。目前有关高血压与乳腺癌的研究较少,两者间关系有待进一步研究加以阐明。

4 血脂异常与乳腺癌

目前国外有关血脂与乳腺癌的报道较少,国内有关报道提示乳腺癌的发生与高脂血症相关。金吉钟等^[35]的病例对照研究显示血脂异常与乳腺癌的发生有关,且以低密度脂蛋白为著。李欢等^[36]通过检测

激素受体阴性非远处转移乳腺癌患者及远处转移乳腺癌患者的血脂水平,血清总胆固醇及总甘油三酯是激素受体阴性乳腺癌发生远处转移的独立高危因素。高脂血症增加乳腺癌发病风险的可能机制为脂肪代谢产生的高浓度甘油三酯可致性激素结合蛋白减少,游离雌激素水平增高,刺激乳腺上皮细胞增生、分化,诱导癌变,而产生的大量不饱和脂肪酸容易被氧化产生大量自由基,可进一步诱导细胞突变^[37]。

总之,代谢综合征的多种组成部分(糖代谢异常、肥胖、高血压病、血脂异常)与乳腺癌的发生发展及预后相关。血糖升高、肥胖(超重)、高血压病、血脂异常等可通过多种机制增加乳腺癌发病风险,并对预后产生不利影响。因此,适当控制血糖、血脂及体重有助于降低乳腺癌发病风险,改善预后。未来进一步深入研究代谢综合征影响乳腺癌的作用机制,将有望提高乳腺癌治疗效果,改善预后。

参考文献:

- [1] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4): 207-221.
- [2] Boyle P, Koechlin A, Pizot C, et al. Blood glucose concentrations and breast cancer risk in women without diabetes: a meta-analysis [J]. Eur J Nutr, 2013, 52(5): 1533-1540.
- [3] Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, et al. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 98(3): 349-356.
- [4] Vona-Davis L, Rose DP. Type 2 diabetes and obesity metabolic interactions: common factors for breast cancer risk and novel approaches to prevention and therapy [J]. Curr Diabetes Rev, 2012, 8(2): 116-130.
- [5] Schott S, Schneeweiss A, Sohn C. Breast cancer and diabetes mellitus [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(10): 673-677.
- [6] Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(4): 1061-1065.
- [7] Ma MY, Zhao JB, Li Y, et al. Relationship between type 2 diabetes mellitus and risk of breast cancer: a case-control study [J]. Chin J Public Health, 2013, 29(4): 509-511. [马牧原, 赵景波, 李莹, 等. II 型糖尿病与乳腺癌关系病例对照研究 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 509-511.]
- [8] Zhao LL, Chen MW. The prevalence and risk factors analysis of malignant tumors in Hefei community and the investigation on risk factors of newly diagnosed type 2 diabetic patients with cancer [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014. [赵丽丽, 陈明卫. 合肥市社区人群恶性肿瘤的患病情况的调查及新诊断 2 型糖尿病合并恶性肿瘤

- 瘤的危险因素分析[D]. 合肥:安徽医科大学,2014.]
- [9] Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for type2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(11): 2123–2132.
 - [10] Rose DP, Vona-Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(6): 225–241.
 - [11] Ahmadieh H, Azar ST. Type 2 diabetes mellitus, oral diabetic medications, insulin therapy, and overall breast cancer risk[J]. *ISRN Endocrinol*, 2013, 2013: 181240.
 - [12] Mohanraj L, Oh Y. Targeting IGF-I, IGF-BPs and IGF-I receptor system in cancer: the current and future in breast cancer therapy [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2011, 6(2): 166–177.
 - [13] Zhu C, Qi X, Chen Y, et al. PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11): 1587–1594.
 - [14] Chang CK, Ulrich CM. Hyperinsulinaemia and hyperglycaemia: possible risk factor of colorectal cancer among diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(5): 569–607.
 - [15] Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2008, 266(1): 37–52.
 - [16] Kang HM. The research of the relevance between insulin resistance and breast cancer [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2011. [康惠敏. 胰岛素抵抗与乳腺癌相关性研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2011.]
 - [17] Zhu L. The association between insulin resistance and breast cancer [D]. Changsha: Central South University, 2010. [朱琳. 胰岛素抵抗与乳腺癌发生的相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.]
 - [18] Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, et al. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 14.
 - [19] Abe R, Yamagishi S. AGE-RAGE system and carcinogenesis[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(10): 940–945.
 - [20] Felice DL, El-Shennawy L, Zhao S, et al. Growth, hormone potentiates 17 β -estradiol-dependent breast cancer cell proliferation independently of IGF-I receptor signaling[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(9): 3219–3227.
 - [21] Chen J, Zhou JC, Feng XH. Influence of diabetes mellitus on the prognosis of breast cancer: a meta analysis[J]. *J Med Res*, 2013, 42(10): 99–102. [陈颀, 周济春, 冯晓红. 糖尿病对乳腺癌患者预后影响的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(10): 99–102.]
 - [22] Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1): 40–46.
 - [23] Koh M, Lee JC, Min C, et al. A novel metformin derivative, HL010183, inhibits proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(8): 2305–2313.
 - [24] Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(9): 1443–1447.
 - [25] Yu ZG, Jia CX, Geng CZ, et al. Risk factors related to female breast cancer in regions of Northeast China: a 1:3 matched case-control population-based study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(5): 733–740.
 - [26] 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.
 - [27] Dubois V, Delort L, Billard H, et al. Breast cancer and obesity: in vitro interferences between adipokines and proangiogenic features and/or antitumor therapies? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58541.
 - [28] Li KF, Pang XL, Huang XY, et al. Effects of leptin on proliferation and apoptosis of breast carcinoma MCF-7 cells and its mechanism[J]. *Journal of Jilin University*, 2005, 41(1): 48–53. [李矿发, 庞雪利, 黄云秀, 等. 瘦素对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制[J]. 吉林大学学报, 2005, 41(1): 48–53.]
 - [29] Taliaferro-Smith L, Nagalingam A, Zhong D, et al. LKB1 is required for adiponectin-mediated modulation of AMPK-S6K axis and inhibition of migration and invasion of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(29): 2621–2633.
 - [30] Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Carreira MC, et al. Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: a potential link between obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(4): 243–256.
 - [31] Song GH, Liu XR, Zhao Y, et al. The relationship between obesity and the prognosis-related factors of female breast cancer: a meta-analysis[J]. *Tumor*, 2013, 33(12): 1047–1080. [宋桂杭, 刘兴荣, 赵越, 等. 肥胖与女性乳腺癌预后因素相关性的 Meta 分析[J]. 肿瘤, 2013, 33(12): 1047–1080.]
 - [32] Zaman K, Bodmer A, Pralong F, et al. Breast cancer and obesity, a dangerous relation[J]. *Rev Med Suisse*, 2012, 8(342): 1101–1104.
 - [33] Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME, et al. Hypertension and the risk of breast cancer in Chilean women: a case-control study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5829–5834.
 - [34] Li W, Shi Q, Wang W, et al. Calcium channel blockers and risk of breast cancer: a meta-analysis of 17 observational studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105801.
 - [35] Quan JZ, Feng Y, Wang YF, et al. A study on clinical relationship between serum lipoproteins and incidence of breast cancer[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2014, 18(1): 109–110. [全吉钟, 冯燕, 王云峰, 等. 血脂水平与乳腺癌发生的临床关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1): 109–110.]
 - [36] Li H, Sun T, Jing MX. The relationship between blood lipid and the distant metastasis, curative effect of hormone receptor negative breast cancer[D]. Dalian: DaLian Medical University, 2014. [李欢, 孙涛, 井明晰. 血脂与激素受体阴性乳腺癌远处转移及疗效的关系[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.]
 - [37] Yao YF, Tang JH, Qin JW. Effect of the lipid metabolic disorder on the recurrence and metastasis of breast cancer [J]. *Modern Oncology*, 2011, 19(12): 2454–2455. [姚宇锋, 唐金海, 秦建伟. 脂质代谢紊乱对乳腺癌复发转移的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(12): 2454–2455.]