

代谢因素与子宫内膜不典型增生及子宫内膜癌的相关性列线图模型

张 赫, 孔为民

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘 要: [目的] 探讨代谢因素与子宫内膜不典型增生及子宫内膜癌的相关性, 并建立列线图(Nomogram)预测子宫内膜恶性增生的发病风险。[方法] 收集2010年1月1日至2015年12月31日首都医科大学附属北京妇产医院妇科收治的子宫内膜不典型增生102例及子宫内膜癌103例共205例患者为病例组, 选取同期子宫内膜单纯性增生或息肉样增生患者104例作为对照组。检索两组患者临床资料中血压、血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白等代谢因素的实验室结果。采用Logistic回归模型确定与子宫内膜恶性增生相关的危险因素, 并建立子宫内膜恶性增生相关危险因素的列线图模型。采用C指数、Calibration校准曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)、受试者工作特征曲线和内部校准验证分析评估预测模型的临床有效性。[结果] 列线图模型中包含的预测因子包括年龄、高血压、糖尿病、体质指数、尿酸和高血脂。该模型的C指数为0.772(95%CI: 0.717~0.827), 分辨力良好, 校准效果良好。对模型进行自举法验证(Bootstrapping)后C指数仍可达到较高的0.752。决策曲线分析显示, 当阈值概率在36%~91%时, 使用此列线图模型预测患者的发病风险以及干预治疗是有意义的。[结论] 子宫内膜恶性增生的发生发展与代谢因素明显相关。年龄、体质指数、高尿酸血症、高脂血症为子宫内膜恶性增生的主要危险因素。本研究建立的以体格检查和实验室检测为基础的列线图模型可作为有代谢相关高危因素的女性人群预测子宫内膜恶性增生发病风险和筛查危险因素的快速方法。

关键词: 子宫内膜癌; 子宫内膜不典型增生; 代谢综合征; Nomogram模型

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)07-0566-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B010

Establishment of A Nomogram Model for Predicting Risk of Endometrial Malignant Hyperplasia Based on Analysis of Metabolic Factors of Patients

ZHANG He, KONG Wei-min

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association of metabolic factors with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer, and to develop a nomogram model to predict the risk of developing endometrial cancer. [Methods] A total of 205 patients, including 102 cases of endometrial atypical hyperplasia and 103 cases of endometrial carcinoma admitted in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2010 to December 2015 were enrolled in the study; and 104 patients with simple endometrial hyperplasia or polypoid hyperplasia during the same period were selected as the control group. The blood pressure, blood glucose, triglycerides, and high-density lipoprotein were retrieved from the clinical data of patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to determine the risk factors associated with endometrial malignant hyperplasia and a nomogram prediction model of risk factors associated with endometrial malignant hyperplasia was developed. Discrimination, calibration, and clinical usefulness of the predicting model were assessed using the C-index, calibration plot, and decision curve analysis. Internal validation was assessed using the bootstrapping validation. [Results] The age, hypertension, diabetes, BMI, uric acid, and hyperlipidemia were included in the nomogram prediction model as predictors. The model had a C-index of 0.772(95%CI: 0.717~0.827) with good discrimination and good calibration. A high C-index value of 0.752 was reached in the interval validation. Decision curve analysis showed that it was meaningful to use this nomogram for patient interventions when the threshold probability was within 36%~91%. [Conclusion] The development of endometrial malignant hyperplasia is significantly associated with metabolic factors. Age>50, BMI≥25 kg/m², hyperuricemia, and hyperlipidemia are the main risk factors for the development of endometrial malignant hyperplasia. The nomogram prediction model based on physical examination and laboratory testing developed in this study can be used for predicting the risk of endometrial malignancy and screening in women with metabolism-related high-risk factors.

Subject words: endometrial cancer; endometrial atypical hyperplasia; metabolic factors; nomogram model

通信作者: 孔为民, 主任, 博士生导师, 博士; 首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京市东城区
骑河楼大街17号(100006); E-mail: kwm1967@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2020-12-30; **修回日期:** 2021-03-06

子宫内膜不典型增生是子宫内膜癌的癌前病变。子宫内膜癌及子宫内膜不典型性增生病理变化过程机制复杂,具有时间和空间的多中心性。近年来,早期诊断手术和放疗水平的发展在很大程度上改善了患者的治疗效果。

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)被定义为与心血管疾病和糖尿病等多种疾病相关的代谢危险因素的复合体。代谢综合征的主要组成成分是肥胖、糖尿病或糖耐量受损、血脂紊乱以及高血压。此外,代谢综合征尚包括胰岛素抵抗、高尿酸血症及微量白蛋白尿等^[1]。最近的研究发现,随着代谢性疾病(如肥胖、高血压、糖尿病等)发病率的上升,子宫内膜癌的发病率不断升高^[2-3]。为此,我们收集了首都医科大学附属北京妇产医院妇瘤科的病例资料,通过回顾性分析子宫内膜增生及恶性病变患者的代谢指标,评价子宫内膜恶性增生发病的有关代谢危险因素,并建立列线图模型对子宫内膜恶性增生的发病风险进行预测。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2010 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日首都医科大学附属北京妇产医院妇瘤科收治的子宫内膜不典型增生 102 例及子宫内膜癌 103 例共 205 例患者为病例组。另选取同期子宫内膜单纯性增生或息肉样增生患者 104 例作为对照组。所有患者均明确诊断为子宫内膜样腺癌、子宫内膜非典型性增生或单纯性增生,并自愿签署研究知情同意书,且愿密切配合相关检查及随访。合并其他部位肿瘤或发生远处转移的患者、使用口服避孕药或激素治疗的患者被排除在外。我们也排除了实验室结果不完整或依从性差的患者。

在充分了解完整病史并进行体格检查后,对患者进行子宫内膜活检。子宫内膜活检前经阴道超声测量子宫内膜厚度。

1.2 组织病理学分析

根据子宫内膜活检结果将患者分为两组。病例组包括子宫内膜不典型性增生(102 例)或子宫内膜癌(103 例)。对照组(104 例)包括子宫内膜单纯性增生或息肉样增生。分泌期和增殖期子宫内膜、萎缩内膜、子宫内膜息肉和含黏液样物质的子宫内膜上皮

碎片被视为正常子宫内膜。

1.3 临床及生化指标测量

代谢综合征的诊断参考 2009 年国际糖尿病联盟(IDF)和美国心脏协会/国家心肺血液研究所(AHA/NHLBI),由世界心脏联盟、国际动脉粥样硬化学会、国际肥胖研究协会联合,当参与者出现 5 个危险因素中的 3 个或更多时,即可诊断为代谢综合征。当患者具备以下 4 项组成成分中的 3 项或全部者:①超重和(或)肥胖: BMI $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$; ②高血糖: FPG $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ (110 mg/dl) 及(或) 2hPG $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ (140 mg/dl), 及(或)已确诊为糖尿病并治疗者; ③高血压: SBP/DBP $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, 及(或)已确认为高血压并治疗者; ④血脂紊乱: 空腹血 TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dl), 及(或)空腹血 HDL-C $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (39 mg/dl) (女), 可被临床诊断为代谢综合征。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件和 R 软件(版本 4.0.2); 进行统计分析。正态分布的变量采用独立样本 t 检验; 分类变量采用 χ^2 检验; 对数据进行单因素及多因素 Logistic 回归分析, 计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(CI), 以估算各因素与子宫内膜病理之间的相关效应和相关性, 并建立列线图模型。 $P < 0.05$ 的危险因素及一些公认的与病变相关的危险因素都包含在本模型中。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究共纳入术后病理证实为子宫内膜样腺癌、子宫内膜不典型性增生、子宫内膜良性增生或息肉样增生的患者 309 例, 其中子宫内膜样腺癌及子宫内膜不典型性增生 205 例(66.3%), 子宫内膜良性增生或息肉样增生的患者 104 例(33.7%)。病例组平均年龄 49.4 岁, 阴道不规则出血 150 例(73.2%), 高血压 85 例(41.5%), 空腹血糖升高和(或)糖尿病 69 例(33.7%), 血脂紊乱 97 例(47.3%), 代谢综合征 59 例(28.8%)。对照组平均年龄 43.8 岁, 阴道不规则出血 32 例(30.8%), 高血压 21 例(20.2%), 空腹血糖升高和(或)糖尿病 13 例(12.5%), 血脂紊乱 25 例(24.0%), 代谢综合征 7 例(6.7%) (Table 1)。

Table 1 Baseline characteristics of the patient[n(%)]

Characteristics	Study group (n=205)	Control group (n=104)	Total (n=309)	P
Age(years old)				
≤50	103(50.24)	82(78.85)	185(59.87)	<0.001
50~60	72(35.12)	19(18.27)	91(29.45)	
>60	30(14.63)	3(2.88)	33(10.68)	
Mean Age(years old)	49.4±10.7	43.8±8.7	47.54±10.38	<0.001
Abnormal vagina hemorrhage				
Yes	150(73.17)	32(30.77)	182(58.90)	<0.001
No	55(26.83)	72(69.23)	127(41.10)	
Menstrual status				
Menopause	90(43.90)	7(6.73)	97(31.39)	<0.001
Menstruating	115(56.10)	97(93.27)	212(68.61)	
Metabolic parameters				
Body mass index				
Normal(BMI<25 kg/m ²)	76(37.07)	65(62.50)	141(45.63)	<0.001
Overweight(BMI≥25 kg/m ²)	129(62.93)	39(37.5)	168(54.37)	
Systolic blood pressure(mmHg)				
<140	127(61.95)	84(80.77)	211(68.28)	0.001
≥140	78(38.05)	20(19.23)	98(31.72)	
Diastolic blood pressure(mmHg)				
<90	123(60.00)	87(83.65)	210(67.96)	<0.001
≥90	82(40.00)	17(16.35)	99(32.04)	
High blood pressure				
Yes	85(41.46)	21(20.19)	106(34.30)	<0.001
No	120(58.54)	83(79.81)	203(65.70)	
Cholesterol(mmol/L)				
0~5.2	110(53.66)	78(75.00)	188(60.84)	<0.001
>5.2	95(46.34)	26(25.00)	121(39.16)	
Fasting blood glucose(mmol/L)				
≥5.5	69(33.66)	13(12.50)	82(26.54)	<0.001
<5.5	136(66.34)	91(87.50)	227(73.46)	
Carcinoma embryonic antigen(μg/L)				
0~5	203(99.02)	104(100.00)	307(99.35)	0.312
>5	2(0.98)	0	2(0.65)	
Cancer antigen 125(U/ml)				
0~30.2	172(83.90)	94(90.38)	266(86.08)	0.120
>30.2	33(16.10)	10(9.62)	43(13.92)	
Cancer antigen 199(U/ml)				
0~30.9	162(79.02)	98(94.23)	260(84.14)	0.001
>30.9	43(20.98)	6(5.77)	49(15.86)	
Triglyceride(mmol/L)				
0~1.7	134(65.37)	88(84.62)	222(71.84)	0.001
>1.7	71(34.63)	16(15.39)	87(28.16)	
High density lipoprotein(mmol/L)				
1.04~1.60	138(67.32)	85(81.73)	223(72.17)	0.022
<1.04	67(32.68)	19(18.27)	86(27.83)	
Low density lipoprotein(mmol/L)				
2.07~3.37	134(65.37)	85(81.73)	219(70.87)	0.003
>3.37	71(34.63)	19(18.27)	90(29.13)	
Uric acid(μmol/L)				
155~357	165(80.49)	99(95.19)	264(85.44)	0.001
>357	40(19.51)	5(4.81)	45(14.56)	
Hyperlipidemia				
Yes	97(47.32)	25(24.04)	122(39.48)	<0.001
No	108(52.68)	79(75.96)	187(60.51)	
Metabolic syndrome				
Yes	59(28.78)	7(6.73)	66(21.36)	<0.001
No	146(71.22)	97(93.27)	243(78.64)	

2.2 筛选危险因素及建立列线图模型

通过单因素 Logistic 回归分析比较病例组和对照组患者的代谢相关数据,从 13 个与代谢因素相关的预测因子中筛选并归纳出 6 个潜在的预测因子,包括年龄、高血压、糖尿病、体重指数、高脂血症及高尿酸血症(Table 2)。

多因素 Logistic 回归分析显示,病例组和对照组之间年龄、BMI≥25 kg/m²,高脂血症和高尿酸血症的差异均具有统计学意义($P<0.05$)(Table 3)。另外,病例组和对照组之间高血糖与高血压病的差异接近 0.05,或为临床和指南中公认的危险因素,我们也将它们认为是本回顾性分析中与子宫内膜恶性增生相关的代谢危险因素。将上述独立预测因子纳入列线图模型中(Figure 1)。

在本研究中,我们基于年龄、血压、血糖、体质指数、尿酸和高血脂等 6 个预测因子,构建了上述的列线图模型,并对其进行了验证。

预测代谢因素和子宫内膜恶性增生发病风险列线图模型的校准曲线 (Figure 2),其中 X 轴表示预测的子宫内膜恶性增生风险,Y 轴表示实际诊断的子宫内膜恶性增生风险。斜线中虚线表示理想模型的完美预测。本回顾性分析中的校准曲线显示了良好的一致性。C 指数为 0.772(95%CI:0.717~0.827)。列线图模型的 ROC 曲线 (Figure 3)。曲线下面积 AUC=0.7719。对模型进行 Bootstrapping 自举法验证后得到校正的 C 指数为 0.752,证明本模型具有良好的预测能力。

预测代谢因素和子宫内膜恶性增生发病风险列线图模型的决策曲线(Figure 4)显示,当阈值概率在

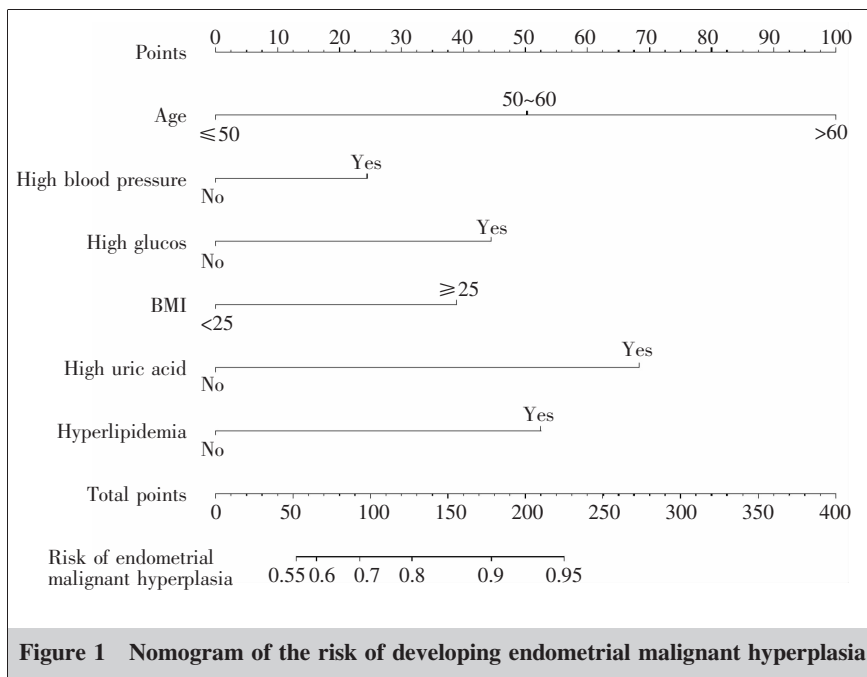
36%~91%时,该列线图的应用将比不进行治疗干预得到更多的收益。

Table 2 Univariate Logistic regression of predictors related to metabolic factors

Variation	β	Odds ratio (95%CI)	P
Age	0.020	1.020(0.987~1.054)	0.244
Systolic blood pressure	-0.007	0.993(0.968~1.018)	0.569
Diastolic blood pressure	0.045	1.046(1.005~1.089)	0.028
Fasting blood glucose	0.513	1.671(1.113~2.509)	0.013
Body mass index	0.039	1.039(0.955~1.131)	0.371
Carcinoma embryonic antigen	0.175	1.191(0.809~1.754)	0.375
Cancer antigen 125	0.003	1.003(0.995~1.012)	0.430
Cancer antigen 199	0.018	1.018(0.998~1.039)	0.072
Cholesterol	1.611	5.008(1.716~14.618)	0.003
Triglyceride	-0.514	0.598(0.341~1.050)	0.074
High density lipoprotein	-1.753	0.173(0.040~0.755)	0.020
Low density lipoprotein	-1.224	0.294(0.100~0.867)	0.027
Uric acid	0.007	1.008(1.003~1.012)	0.002

Table 3 Multi-factor Logistic regression of predictors related to metabolic factors

Variate	Prediction model		
	β	Odds ratio(95%CI)	P
Age 50~60	0.7980	2.221(1.194~4.250)	0.013
Age>60	1.5884	4.896(1.534~21.913)	0.016
High blood pressure	0.3879	1.474(0.793~2.782)	0.223
High glucose	0.7058	2.026(1.012~4.251)	0.052
BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$	0.6181	1.855(1.073~3.220)	0.027
High uric acid	1.0849	2.959(1.148~9.202)	0.037
Hyperlipidemia	0.8333	2.301(1.310~4.121)	0.004



3 讨论

3.1 列线图模型及其应用

目前,列线图在肿瘤学和临床医学中被广泛用作危险因素和预后的预测和分析工具^[4]。列线图依赖于友好且易于学习的界面,可以提高预测的准确性,帮助临床医师更好地进行临床决策。我们的研究将列线图模型应用于妇科肿瘤与糖脂代谢相关危险因素中,使用6个临床中较易获得的与疾病和治疗相关的变量,能够初步预测代谢异常人群患子宫内膜恶性增生的风险^[5-6]。本研究为代谢性疾病的女性患者提供了一个相对准确的预测子宫内膜恶性病变的工具,有助于对子宫内膜恶性增生发病风险的个体化预测。回顾性分析组内内部验证显示良好的辨别能力和校准能力,特别是对模型进行 Bootstrapping 自举法验证时仍有较高的 C 指数,说明该回顾性分析样本容量较大,在实际应用中具有广泛性、普遍性和准确性。

3.2 代谢综合征与子宫内膜恶性增生

代谢综合征是一种复杂的疾病,胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖耐量受损、2型糖尿病、血脂异常和内脏肥胖等是一系列与代谢综合征发生发展相关的危险因素。子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生与代谢性疾病关系密切,随着代谢性疾病发病率的增加,子宫内膜癌的发病率也不断增加^[7-8]。肥胖、糖尿病和高血压通常被称为子宫内膜癌代谢三联征。近年来的多项研究表明肥胖、糖尿病和高血压引起的代谢综合征与子宫内膜癌的发病率和不良预后密切相关^[9]。Esposito 等^[10]的一项荟萃分析表明代谢综合征与子宫内膜癌的风险增加密切相关。

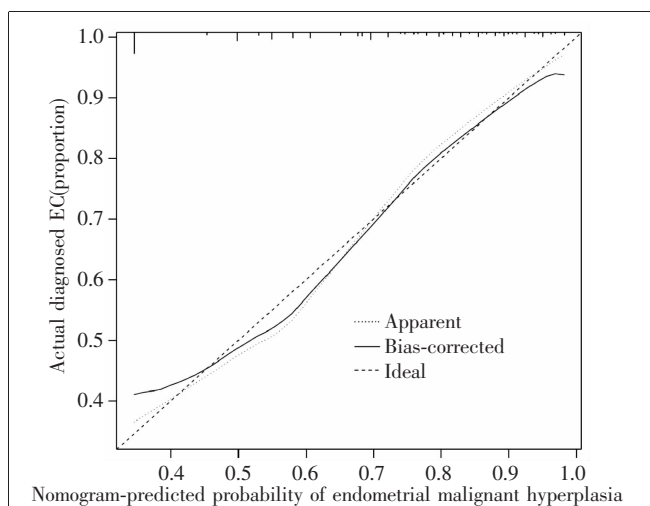


Figure 2 The calibration curves in nomogram model of this retrospective analysis

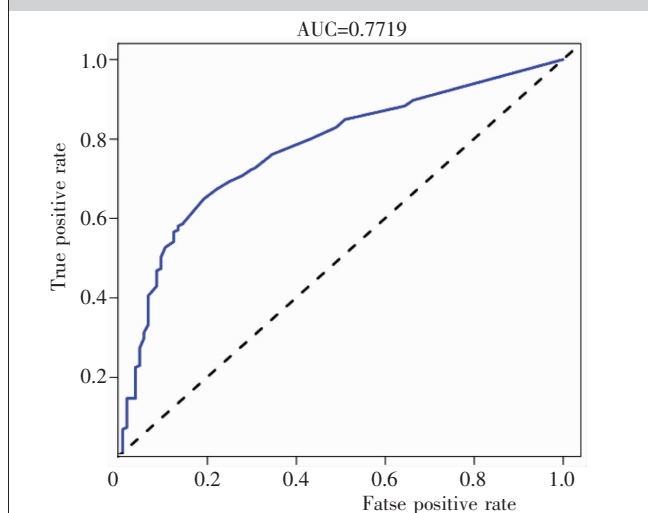


Figure 3 ROC curves for nomogram prediction model

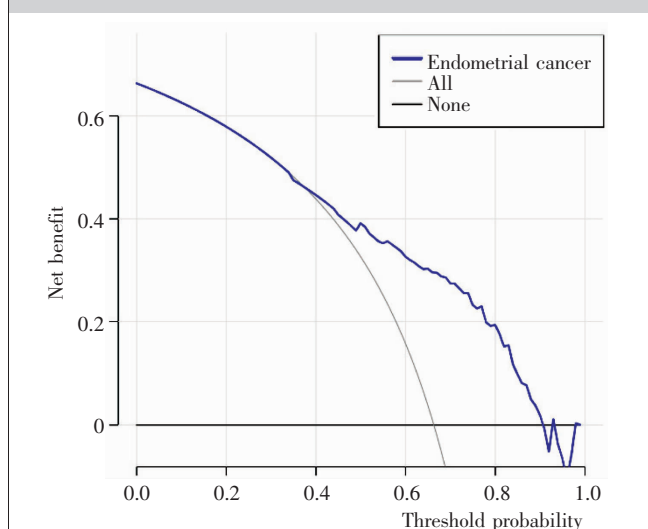


Figure 4 Decision curve analysis diagram for nomogram prediction model

Kitson 等^[11]的一项前瞻性病例对照研究报告显示,与未患子宫内膜癌的妇女相比,诊断为子宫内膜癌的妇女代谢异常性疾病的发生率更高。

2型糖尿病患者常伴有胰岛素抵抗和胰岛素水平升高,直接或间接影响子宫内膜癌的发生发展^[12-13]。同时,胰岛素抵抗也是肥胖、糖尿病、高血压甚至代谢综合征的关键病理生理过程^[14-15]。肥胖患者血清脂联素水平降低、脂肪过度膨胀引起脂肪功能障碍和慢性炎症,也会导致与肥胖相关的子宫内膜癌发生率和死亡率的增加^[16-17]。2型糖尿病合并肥胖更可增加子宫内膜癌的风险^[3,18]。脂质代谢异常,游离脂肪酸升高,脂肪酸和氨基己糖途径的激活导致线粒体中活性氧(ROS)的产生,ROS簇过度聚集与细胞内脂质、蛋白质和DNA相互作用,导致细胞膜和酶功能改变,细胞氧化应激诱导细胞损伤,最终导致肿瘤发生^[19-21]。高血压、高尿酸等也是子宫内膜癌的危险因素^[22-24]。在本回顾性分析中,年龄、高血压、高血糖、BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、高脂血症及高尿酸血症与子宫内膜恶性病变发生有关,其中年龄、BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、高脂血症与子宫内膜恶性增生相关性较大。本研究还发现高尿酸与子宫内膜恶性病变的潜在联系。

此外,细胞与细胞微环境的动态相互作用对调节正常组织和癌细胞的生长也起着重要作用^[25]。肿瘤细胞微环境的异常失衡往往会导致肿瘤的发生。代谢综合征及其相关信号分子不仅可直接作用于肿瘤细胞,还可以进一步重塑肿瘤免疫微环境,从而加速子宫内膜癌的进展^[26]。

3.3 研究局限性与不足

本研究也存在一些局限性。首先,本回顾性分析并不代表所有中国子宫内膜病变患者,无法获得治疗的患者也不包括在本回顾性分析中;第二,本研究所纳入的危险因素没有包括所有影响代谢因素与子宫内膜病变发生发展潜在危险因子;第三,尽管本回顾性分析的列线图模型已经通过Bootstrapping自举法进行了广泛的检验,但尚不能够对本模型进行外部验证,还需要在更广泛的子宫内膜病变人群中进行外部评估。

综上所述,我们的研究在回顾性分析309例患者代谢相关因素的基础上,揭示了年龄、高血压、高血糖、体重指数、高脂血症及高尿酸血症与子宫内膜恶性增生之间的相关性,其中年龄 >50

岁、高血压、糖尿病、BMI ≥ 25 kg/m²、高脂血症及尿酸血症都是子宫内膜恶性增生的高危因素，同时伴有多种高危因素的患者子宫内膜恶性增生的可能性将会大幅提高。本研究同时建立了全新的、具有良好准确性的列线图模型，为有代谢相关高危因素的女性人群开发了一种有效的预测子宫内膜恶性增生风险工具。该模型为临床医生根据患者的代谢情况，在早期识别和预测子宫内膜恶性增生的发生风险提供了必要帮助。通过对患病风险的估计，临床医生和患者可以在生活方式监测和医疗干预方面采取更为充分和必要的措施。此外，本模型还可作为临床研究中筛选高危子宫内膜病变患者的工具。但该列线图模型尚需要进行外部验证，使预测能力具有广泛性和普遍性。我们将开展进一步的研究来确定基于该列线图模型的个体干预是否能够减少有代谢相关危险因素的女性患子宫内膜恶性增生的风险。

参考文献：

- [1] Lee DY, Lee TS. Associations between metabolic syndrome and gynecologic cancer[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2020, 63(3): 215–224.
- [2] Shou H, Yan K, Song J, et al. Metabolic syndrome affects the long-term survival of patients with non-endometrioid carcinoma of the uterine corpus[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 148(1): 96–101.
- [3] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2053–2064.
- [4] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1364–1370.
- [5] Yan BC, Li Y, Ma FH, et al. Preoperative assessment for high-risk endometrial cancer by developing an MRI- and clinical-based radiomics nomogram: a multicenter study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020; e27289.
- [6] Wang S, Wang S, Jiang S, et al. An anthropometry-based nomogram for predicting metabolic syndrome in the working population[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2020, 19(3): 223–229.
- [7] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094–1108.
- [8] Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus is associated with occult cancer in endometrial hyperplasia[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1377–1384.
- [9] Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study[J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 30(4): 355–363.
- [10] Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2402–2411.
- [11] Kitson SJ, Lindsay J, Sivalingam VN, et al. The unrecognized burden of cardiovascular risk factors in women newly diagnosed with endometrial cancer: a prospective case control study[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 154–160.
- [12] Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 2173–2178.
- [13] Mu N, Zhu Y, Wang Y, et al. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3): 751–757.
- [14] Gu CJ, Xie F, Zhang B, et al. High glucose promotes epithelial-mesenchymal transition of uterus endometrial cancer cells by increasing ER/GLUT4-mediated VEGF secretion[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(2): 706–720.
- [15] Wallbillich JJ, Josyula S, Saini U, et al. High glucose-mediated STAT3 activation in endometrial cancer is inhibited by metformin; therapeutic implications for endometrial cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170318.
- [16] Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(1): 184–190.
- [17] Deng T, Lyon CJ, Bergin S, et al. Obesity, inflammation, and cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 421–429.
- [18] Yang X, Wang J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: a review[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 744.
- [19] Madak-Erdogan Z, Band S, Zhao YC, et al. Free fatty acids rewire cancer metabolism in obesity-associated breast cancer via estrogen receptor and mTOR signaling[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10): 2494–2510.
- [20] Gibson DA, Collins F, Cousins FL, et al. The impact of 27-hydroxycholesterol on endometrial cancer proliferation[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4): 381–391.
- [21] Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, et al. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(6): 518–525.
- [22] Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44808.
- [23] Dovell F, Boffetta P. Serum uric acid and cancer mortality and incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2018, 27(4): 399–405.
- [24] Kühn T, Sookthai D, Graf ME, et al. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(10): 1572–1579.
- [25] Deberardinis RJ. Tumor microenvironment, metabolism, and immunotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 869–871.
- [26] Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, et al. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35): 4270–4276.