



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.014
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.014
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):687-691.

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

绝经后女性内源性性激素及血脂水平与乳腺癌的关系

李丹丹

(江苏省常州市第一人民医院 外科, 江苏 常州 213000)

摘要

目的: 探讨绝经后女性内源性性激素及血脂水平与乳腺癌的关系以及作为预测指标的可行性。

方法: 收集 2011 年 7 月—2014 年 6 月期间手术治疗的绝经后女性乳腺癌患者 274 例(乳腺癌组)与同期因其他疾病收治的非乳腺疾病的绝经后患者 279 例(对照组);比较两组间性激素与血脂水平的差异,分析可能的乳腺癌预测指标。

结果: 乳腺癌组的雌二醇(E_2)与睾酮(T)水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$),其他性激素与血脂指标两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。分层分析显示,随 E_2 与 T 水平升高,乳腺癌发病率增加,其中 E_2 水平对乳腺癌的预测有较好的敏感性和特异性,受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.730(95% CI=0.649~0.811),但 T 水平的预测作用不明显。

结论: E_2 与 T 水平与绝经后女性乳腺癌有关,其中 E_2 水平可作为预测因子之一,但尚未达到良好或者优秀标准。

关键词

乳腺肿瘤;绝经后期;性腺甾类激素;血脂异常
中图分类号: R737.9

Relations of levels of endogenous sex hormones and blood lipids with breast cancer in postmenopausal women

LI Dandan

(Department of Surgery, Changzhou First People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213000, China)

Abstract

Objective: To investigate the relations of the levels of endogenous sex hormones and blood lipids with breast cancer in postmenopausal women and the feasibility of using them as predictors for breast cancer.

Methods: Two-hundred and seventy-four postmenopausal women with breast cancer (breast cancer group) undergoing surgical treatment from July 2011 to June 2014, and 279 postmenopausal female patients admitted during the same period for other diseases who were excluded from breast diseases (control group) were enrolled. The levels of sex hormone and blood lipids between the two groups were compared, and the potential predictors for breast cancer were analyzed.

Results: The levels of estrogens (E_2) and testosterone (T) in breast cancer group were significantly higher than those in control group (both $P < 0.05$), while levels of other sex hormones and blood lipids showed no significant difference between the two groups (all $P > 0.05$). Stratification analysis demonstrated that the incidence of breast cancer was increased with either E_2 level or T level, in which E_2 level had a better

收稿日期: 2014-12-09; 修订日期: 2015-04-05。

作者简介: 李丹丹, 江苏省常州市第一人民医院住院医师, 主要从事普外科疾病方面的研究。

通信作者: 李丹丹, Email: muziyin216@sina.com

sensitivity and specificity for prediction of breast cancer, and its area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) reached 0.730 (95% CI=0.649–0.811), but T level showed no significance in prediction of breast cancer.

Conclusion: The E_2 and T levels are associated with breast cancer in postmenopausal women, and E_2 level can be used as one of the predictors of breast cancer, but has not yet become a satisfactory or excellent standard.

Key words

Breast Neoplasms; Postmenopause; Gonadal Steroid Hormones; Dyslipidemias

CLC number: R737.9

乳腺癌是我国女性高发恶性肿瘤之一，而其发病原因和机制尚不明确。研究^[1]显示绝经后女性大量使用外源性雌激素会导致乳腺癌发病几率的增加。生理情况下，女性绝经后卵巢的分泌功能丧失，体内性激素水平会急剧下降，但依然有国外学者发现绝经后女性体内偏高的雌激素水平会增加乳腺癌的发生^[2]。此外，大量动物实验及人群研究^[3-6]表明乳腺癌也是与膳食、营养因素，尤其是高脂饮食关系最为密切的一类肿瘤。有研究^[7]表明中国人群体内性激素水平低于西方人群，而且，国内的膳食结构和饮食习惯均与国外有很大差异，那么中国人群体内性激素及血脂水平与乳腺癌的发病是否同样有密切的关联？本研究回顾性分析本院绝经后女性乳腺癌患者和非乳腺疾病的绝经后患者体内的性激素及血脂水平差异，拟探讨国内女性绝经后乳腺癌的发生与内源性性激素和血脂水平的关系以及用性激素或血脂水平作为乳腺癌预测因子的可行性，以更好指导乳腺癌的预防与早期诊断。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集常州市第一人民医院2011年7月—2014年6月期间，确诊为乳腺癌的绝经后女性患者274例，作为乳腺癌组。以乳腺癌组患者的年龄及体质量作为匹配因素，选取同期在本院就诊，但是并无乳腺疾病的患者279例，作为对照组。所有患者入选标准：(1)明确已绝经，以2014年版NCCN乳腺癌临床实践指南对于绝经的定义^[8]为标准。(2)最近2年未长时间服用影响性激素及血脂水平的药物及食物。(3)排除其他可能影响性激素及血脂水平的疾病，如子宫肌瘤、子宫内膜癌、卵巢癌等。

1.2 研究方法

使用西门子(SIEMENS)公司生产的ADVIA Cenfaur全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂(批内变异率 $<5\%$ ，批间变异率 $<6\%$)采用化学发光法检测所有患者空腹静脉血中的性激素和血脂水平，包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、促乳素(PRL)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)6项指标及甘油三酯(TG)和胆固醇(TC)，并以患者年龄、绝经年龄、体质量指数(BMI)等作为匹配因素，对两组患者的各项指标进行统计学分析。

1.3 统计学处理

数据资料均为计量资料，使用SPSS 19.0统计软件进行分析，计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用两独立样本 t 检验方法比较乳腺癌组和对照组性激素和血脂的水平， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。然后选取存在统计学差异的指标，根据其水平高低将所有研究对象(共553例)分为4组，比较不同激素水平患乳腺癌的风险相对比(OR)，使用REV MAN 5.0软件绘制森林图。最后用受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)衡量区分度， $AUC > 0.70$ 为可用， $AUC > 0.75$ 为良好， $AUC > 0.80$ 为优秀^[9]。根据Youden指数获得激素水平的最佳诊断阈值，查看其对应的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 与乳腺癌有关的激素及血脂因素分析

单因素分析显示，两组患者平均年龄、平均绝经年龄、BMI差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)；6项性激素和2项血脂指标中 E_2 和T存在统计学差异(均 $P < 0.05$)，其他均无统计学差异(均 $P > 0.05$) (表1)。

表1 两组基线资料的单因素分析

指标	乳腺癌组 (n=274)	对照组 (n=279)	P
平均年龄(岁)	60.7 ± 8.1	61.1 ± 8.4	0.728
平均绝经年龄(岁)	50.0 ± 3.1	50.8 ± 3.0	0.102
BMI	23.9 ± 3.2	23.1 ± 3.0	0.125
FSH (IU/L)	56.7 ± 21.7	57.7 ± 21.8	0.773
LH (IU/L)	29.8 ± 15.0	31.7 ± 12.0	0.401
PRL (ug/L)	11.3 ± 9.0	10.8 ± 5.6	0.657
E ₂ (pmol/L)	92.0 ± 89.4	47.7 ± 24.7	<0.001
P (nmol/L)	2.3 ± 1.1	2.0 ± 1.0	0.066
T (nmol/L)	1.8 ± 0.8	1.6 ± 0.6	0.048
TG (mg/dL)	144.9 ± 57.0	134.0 ± 53.6	0.335
TC (mg/dL)	182.7 ± 40.5	180.9 ± 41.2	0.629

2.2 E₂ 和 T 水平的分层分析

根据E₂和T水平将所有研究对象分为4组, 结果显示, 随着E₂及T值的上升, 乳腺癌的发病率升高。其中对于E₂而言, 2、3、4组研究对象相对于1组发生乳腺癌的OR分别为0.95 (95% CI=0.36~2.54), 2.50 (95% CI=0.98~6.35), 8.75 (95% CI=3.10~24.49); 对于T而言, 2、3、4组研究对象相对于1组发生乳腺癌的OR分别为2.00 (95% CI=0.80~5.02), 1.71 (95% CI=0.69~4.29), 3.69 (95% CI=1.43~9.53) (表2-3) (图1)。

2.3 E₂ 和 T 值与乳腺癌发生的相关性

用AUC评价E₂和T值与乳腺癌发生的相关性, 其中E₂的AUC为0.730 (95% CI=0.649~0.811), T的AUC为0.597 (图2)。根据预先设定的AUC区分度值, 认为E₂与乳腺癌发生有较好相关性, 可用于绝经后女性患者乳腺癌发生的模型预测, 但是其预测价值尚未达到良好或优秀的程度; T与乳腺癌发生的相关性不如E₂密切, 认为尚不能用以预测乳腺癌发生。其中, 以E₂预测乳腺癌发生的最佳截点为58.65 pmol/L, 其敏感性为67.6%, 特异性为67.1%。

表2 E₂ 水平分层分析

分组	E ₂ (pmol/L)	总例数 (n)	乳腺癌例数 (n)
1	<25.7	139	47
2	26.7~56.5	137	56
3	57.4~85.3	138	75
4	86.0~717.3	139	96

表3 T 水平分层分析

分组	T (nmol/L)	总例数 (n)	乳腺癌例数 (n)
1	0.34~1.29	139	48
2	1.30~1.62	138	64
3	1.63~2.01	139	73
4	2.04~5.83	137	89

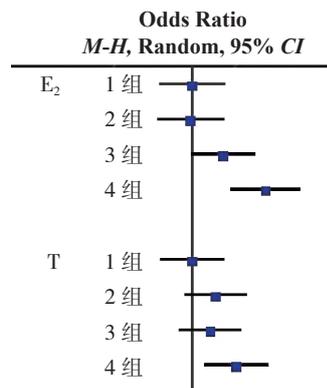


图1 根据E₂及T分层的OR分布图
Figure 1 Distribution of OR values after stratification according E₂ and T levels

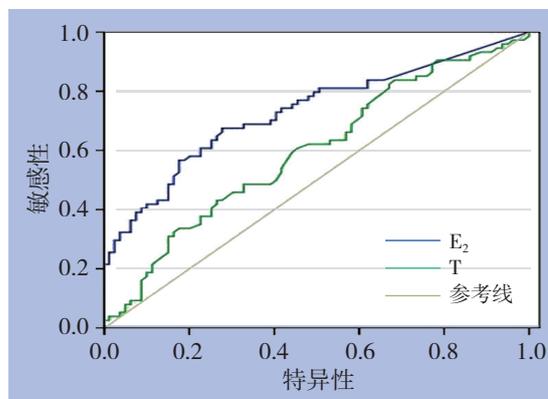


图2 E₂、T与乳腺癌发病关系的ROC图
Figure 2 ROC curves for relations of E₂ and T levels with breast cancer

3 讨论

乳腺的正常生长以及发育有赖于体内多种激素的协调作用, 雌激素是直接刺激乳腺生长、发育的最重要的激素^[10], 孕激素通常是在雌激素作用的基础上产生效应^[11]。从国外3项大规模前瞻性研究的多次观察结果中发现, 绝经后女性内源性激素水平升高会增加乳腺癌的发病率, 并且认为E₂水平和乳腺癌相关度最高^[12-17]。国内亦有较小规

模病例对照研究发现 E_2 水平和乳腺癌发病相关^[18]。本研究与上述研究结果一致。目前尚不清楚雌激素导致乳腺癌发生的具体机制和过程,学界倾向于认为,雌激素通过基因毒性和雌激素受体介导的细胞增殖引起乳腺癌的发生^[19-20]。

关于 E_2 及T对乳腺癌发病的预测价值,目前国内外研究并未系统评价。乳腺癌的发病和多种因素相关,有学者根据传统危险因素建立了乳腺癌的早期预测模型,包括Gail模型和CARE模型等。这两个模型均由Gail等^[21]提出,纳入这些模型的乳腺癌危险因素包括年龄、种族、活产胎数、乳腺癌家族史、异型增生、第一胎生育年龄等。 E_2 及T水平升高会增加乳腺癌的发病率,但是上述模型未将 E_2 或T纳入。女性性激素的靶组织为子宫、输卵管、阴道、乳腺、垂体等,故 E_2 及T不仅与乳腺癌的发生密切相关,而且与许多疾病的发生有很大的相关性,如子宫肌瘤、子宫内膜癌、卵巢癌等,所以单独将 E_2 或T作为乳腺癌的早期预测因子显然有失偏颇。故本研究排除其他性激素相关疾病的干扰,进而发现,在此人群中绝经后女性内源性 E_2 水平对乳腺癌的发生具有一定程度的预测能力,根据ROC曲线下面积, E_2 对乳腺癌发病的预测价值在可用和良好之间,尚未达到优秀。内源性 E_2 水平可以作为有乳房症状的绝经后女性乳腺癌的预测因子之一。但是 E_2 对乳腺癌的独立预测价值仅仅达到可用标准,尚未达到良好或者优秀标准,联合其他传统预测因子或许会提高预测模型的敏感性和特异性,尚需大规模研究进一步探讨该问题。

本研究未发现血脂及其他性激素和绝经后乳腺癌的相关性,国外研究^[22]在此方面的结论并不统一。原因或许有以下两点:(1)其他性激素的没有致癌性或致癌性很弱,以至于目前的研究尚无法发现二者的相关性;(2)性激素在体内代谢复杂,而且某些激素之间存在互相转化关系,因此单纯的流行病学研究不能完全证实某种激素具有致癌性,需要进一步实验室研究证实流行病学观察到的结论。

参考文献

- [1] Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7 Suppl 1):S1-S66.
- [2] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288(3):321-333.
- [3] Rogers AE. Diet and breast cancer: studies in laboratory animals[J]. J Nutr, 1997, 127(5 Suppl):933s-935s.
- [4] D'Avanzo B, Negri E, Gramenzi A, et al. Fats in seasoning and breast cancer risk: an Italian case-control study[J]. Eur J Cancer, 1991, 27(4):420-423.
- [5] Potischman N, Weiss HA, Swanson CA, et al. Diet during adolescence and risk of breast cancer among young women[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(3):226-233.
- [6] Willett WC. Diet and breast cancer[J]. J Intern Med, 2001, 249(5):395-411.
- [7] Bernstein L, Yuan JM, Ross RK, et al. Serum hormone levels in pre-menopausal Chinese women in Shanghai and white women in Los Angeles: results from two breast cancer case-control studies[J]. Cancer Causes Control, 1990, 1(1):51-58.
- [8] NCCN Guidelines Version 3. 2014 Breast Cancer[EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [9] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems[J]. Science, 1998, 240(4857):1285-1293.
- [10] 张厚云, 赵凌云. 乳腺癌内分泌治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):680-684.
- [11] 陈秀容, 陈强. 乳腺癌内分泌治疗的药物选择与时机掌握[J]. 医学综述, 2009, 15(8):1168-1173.
- [12] Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, et al. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(17):1292-1299.
- [13] Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, et al. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(24):1856-1865.
- [14] Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, et al. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(15):1178-1187.
- [15] Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study[J]. Br J Cancer, 2004, 90(1):153-159.
- [16] Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(4 Pt 1):270-277.
- [17] Cummings SR, Lee JS, Lui LY, et al. Sex hormones, risk factors,

- and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in older women: a long-term prospective study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5):1047-1051.
- [18] Wang B, Mi M, Wang J, et al. Does the increase of endogenous steroid hormone levels also affect breast cancer risk in Chinese women? A case-control study in Chongqing, China[J]. *Int J Cancer*, 124(8):1892-1899.
- [19] Fortunati N, Catalano MG, Boccuzzi G, et al. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(1):86-92.
- [20] 张锋良, 康骅, 孙海晨. 雌激素对人乳腺癌细胞系基质细胞衍化因子-1影响的观察[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(7):502-505.
- [21] Gail MH, Costantino JP, Pee D, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(23):1782-1792.
- [22] Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer[J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(2):128-145.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李丹丹. 绝经后女性内源性性激素及血脂水平与乳腺癌的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5):687-691. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.014

Cite this article as: LI DD. Relations of levels of endogenous sex hormones and blood lipids with breast cancer in postmenopausal women[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(5):687-691. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.014

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编吕新生教授, 王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览 2008, 2011 年版), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元/册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net> Email: pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部