

内源性雌激素水平和女性绝经后发生乳腺癌的关系

李丹丹 张喜平 刘 坚

乳腺癌在世界范围内是女性最常见的恶性肿瘤之一,我国女性乳腺癌的发病率呈现逐渐上升的趋势。近年来,雌激素水平和乳腺癌的关系逐渐受到重视。目前学界已达成共识,女性绝经后使用外源性激素补充疗法会明显增加乳腺癌的发病率。生理情况下绝经后女性体内雌激素水平会随着卵巢功能的丧失而急剧下降,尽管如此,研究者依然观察到了绝经后女性乳腺癌发病率会随着内源性血清雌激素水平的增高而上升,并且提出将绝经后内源性血清雌激素水平作为女性乳腺癌的预测因素之一。

一、绝经后内源性激素水平和乳腺癌关系的临床研究

2002 年的女性健康启动研究 (WHI)^[1] 引起了学界对外源性雌激素水平和乳腺癌关系的关注,在 WHI 及一系列相关研究的基础上,参加 2010 年美国内分泌学会的专家达成共识^[2],认为外源性雌激素疗法会增加乳腺癌风险。在外源性雌激素和乳腺癌关系被明确的同时,内源性雌激素水平的增高是否会增加乳腺癌的风险这一问题亦逐渐引起重视。美国内源性激素与乳腺癌协作组 (EBCCG) 在 2002 年对既往大规模前瞻性随机对照研究的数据进行荟萃分析^[3],得出高水平内源性激素(包括雌激素以及雄激素)可导致乳腺癌发病率上升的结论。在这些研究中有 3 项研究尤其引人注目,因为在 2002 年后,这 3 项研究的二次报道面诸于世,并且从不同角度讨论激素与乳腺癌的关系(表 1)。经过更长期的随访后,这 3 项研究中的乳腺癌患者较前次报道有所上升,进而增加了结论的可信性。并且,研究者们在长期随访的基础上对数据进行了亚层分析,本文主要考察这 3 项研究的随访结果,并试图在其基础上得出更明晰的结论。

一般认为乳腺癌的传统危险因素为体重指数、初潮年龄、乳腺癌家族史、初次分娩年龄、经产次数、绝

表 1 荟萃分析中进行二次报道的 3 项研究

研究名称	样本收集时间(年)	样本量(人)*	结果报道时间(年)
美国护士健康研究	1989 ~ 1990	11169	1998 ^[4]
			2004 ^[5]
			2007 ^[6]
纽约大学女性健康研究	1985 ~ 1991	7063	1995 ^[7]
			2004 ^[8]
美国骨质疏松性骨折研究	1986 ~ 1988	9704	1999 ^[9]
			2005 ^[10]

* 样本量只计算参与研究的绝经后女性,且排除掉曾经或者正在服用激素者

经年龄等,在本文讨论的 3 项研究中,已将这些危险因素作为控制因素纳入统计分析模型,以排除这些传统危险因素对结果的干扰。在研究开始,采集研究对象的血清样本,然后经过一定的处理在低温下保存,随访结束后取出对其检测雌激素的数值,以比较血清雌激素水平和后续患乳腺癌的危险关系。另外,内源性雌激素水平为连续性变量,为更好的研究激素水平高低和乳腺癌的关系,研究者们将雌激素水平分为 3 ~ 4 个区间,然后比较不同区间值之间的乳腺癌患病的相对危险比(RR 值)。

1. 美国护士健康研究(the nurses' health study): 该研究开始于 1976 年,121700 位年龄为 30 ~ 50 岁的美国注册女护士接受了问卷调查。在 1989 ~ 1990 年有 32826 人捐献了血清样本,其中 11169 人为绝经后且未接受过激素替代治疗。经过长达数十年的随访后,截至 1994 年,共有 156 人确诊为乳腺癌,选取各项基线资料与乳腺癌患者接近的未患乳腺癌护士进行 1:2 配对研究。Hankinson 等^[4] 1998 年对随访数据进行了第 1 次报道,发现高水平区间总雌二醇、游离雌二醇、生物活性雌二醇(白蛋白结合雌二醇)、雌酮、雌酮硫酸盐与低水平区间的 RR 值分别为 1.91、1.48、1.27、1.96 和 2.25。而截至 2004 年,确诊乳腺癌的患者增加至 322 人,Missmer 等^[5] 对这些数据进行了第 2 次报道,发现和低水平相比,高水平总雌二醇、游离雌二醇、性激素结合球蛋白雌二醇(SHBG)、雌酮、

作者单位:310006 南京医科大学附属杭州市第一人民医院乳腺血管外科

通讯作者:刘坚,电子信箱:muziyin216@sina.com

雌酮硫酸盐的 RR 值分别为 2.1、1.9、0.8、1.7 和 2.4。

2. 纽约大学女性健康研究 (New York university women's health study): 该研究开始于 1985 ~ 1991 年, 14291 位年龄为 33 ~ 65 岁的健康女性进入队列, 其中有 7063 人为绝经后且未服用激素。经过 5.5 年的随访, 共确诊 130 名乳腺癌患者, 进行 1:2 配对后, Toniolo 等^[7]进行了第一次报道, 发现高水平总雌二醇、游离雌二醇、生物活性雌二醇、SHBG、雌酮与低水平的 RR 值分别为 1.8、2.9、2.2、0.32 和 2.5。而截至 1998 年, 乳腺癌患者增加至 306 人, Zeleniuch 等^[8]的第二次报道发现和低水平相比, 高水平总雌二醇、SHBG、雌酮的 RR 值分别为 2.06、0.58 和 2.67。

3. 美国骨质疏松性骨折研究 (study of osteoporotic fractures): 该研究的研究对象更为年老, 其平均年龄超过 70 岁, 开始于 1986 ~ 1988 年, 共有 9704 人参与。经过 3.2 年的随访共确诊 121 位乳腺癌患者, 仍旧进行 1:2 配对。Cauley 等^[9]的第一次报道发现高水平总雌二醇、游离雌二醇、生物活性雌二醇、雌酮、雌酮硫酸盐和低水平的 RR 值分别为 2.9、3.1、3.6、1.8 和 1.8。将随访时间延长至 10.5 年后, 乳腺癌患者增加至 272 人, Cummings 等^[10]的第二次报道发现高水平 and 低水平总雌二醇的 RR 值为 1.8。

二、内源性雌激素水平和乳腺癌关系的几点疑惑

1. 高水平雌激素是乳腺癌的原因: 回顾性研究曾发现内源性高水平雌激素和乳腺癌的高发病率相关, 但是无法明确二者的因果关系, 因为这种结果可以解释为高水平雌激素具有致癌性, 也可以解释为乳腺癌具有分泌雌激素的功能。前瞻性研究则明确了二者的因果关系, 本文考察的 3 项研究在不同程度上证实高水平雌激素可以导致乳腺癌发病率的升高。对这些研究的另一个疑问是, 在采血时的高水平激素是否可能由癌前状态导致? 即研究开始时的癌前状态是否可能导致内源性雌激素升高, 而这些癌前状态暂时无法用现有手段检测出。

在美国护士健康研究中, Missmer 等^[5]对 1994 年以前和 1994 ~ 1998 年期间确诊乳腺癌的患者进行亚组分析, 发现在 1994 ~ 1998 年患乳腺癌的群体中, 高水平雌激素和乳腺癌发病的相关性更加明显, 提示高水平雌激素人群的乳腺癌患病率随着时间的延长而增加。纽约大学女性健康研究的研究者对乳腺癌患者进行亚组分析, 将采血和确诊乳腺癌的间隔时间限定在 2 年以上及 5 年以上^[7,8], 均得出了统一的结论,

避免了癌前状态的影响。而在该研究中对部分人群进行第 2 次采血后, Toniolo 等^[7]和 Zeleniuch 等^[8]发现两次采血测定的各项激素水平具有较好相关性, 且其数值在患病组 and 对照组均未见明显上升, 提示绝经后女性体内内源性雌激素水平不会随着年龄和乳腺癌的发生与否而改变。因此说明, 乳腺癌的发生并不会导致雌激素水平显著上升。Missmer、Toniolo 和 Zeleniuch 等^[6-10]进行的亚组分析均支持高水平雌激素具有致乳腺癌发生的结论。

目前尚不清楚雌激素导致乳腺癌发生的具体机制和过程, 已有较多研究探讨雌激素的致癌作用, 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。Liehr 等^[11]总结近些年的实验室和临床研究, 对雌激素引发乳腺癌的机制做了较好阐述, 并且提出了雌激素致乳腺癌的双重途径机制图 (图 1)。

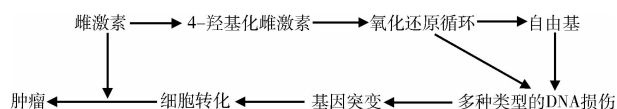


图 1 内源性雌激素导致乳腺癌发生的机制

2. 雌激素的结构形式和乳腺癌的相关性分析: 雌激素在体内有多种代谢形式, 包括雌二醇和雌酮等, 它们之间存在复杂而紧密的生物转化关系, 因此很难确定最终是何种结构的雌激素在最终环节引起肿瘤发生。目前的研究焦点集中在雌二醇, 因为雌二醇的激素作用最强大, 在研究的一开始即引起人们的关注, 而且其测定技术较为成熟。已有研究发现, 游离雌二醇和生物活性雌二醇可以进入细胞内, 因而能够发挥其生物学活性。因此理论上认为游离雌二醇和生物活性雌二醇与乳腺癌的相关性最高。但是本文所观察的 3 项研究得出的结论并不一致。在美国护士健康研究中, 两次报道结果均提示总雌二醇水平和乳腺癌相关性最高^[4,5]。而纽约大学女性健康研究^[7]和美国骨质疏松性骨折研究^[9]则认为游离雌二醇和生物活性雌二醇与乳腺癌相关性最高。这种不一致的结论用干扰因素很难以解释, 因为这 3 项研究样本量均较大, 而且采用传统危险因素作为控制, 美国护士健康研究更是在两次报道中得出一致性结论。尽管 2002 年的荟萃分析^[3]认为游离雌二醇和生物活性雌二醇与乳腺癌相关性最高, 但是其分析的多个研究的结论也并不一致, 因此这个问题尚需要进一步研究证实。

SHBG 结合雌激素被认为是一种保护因素,各项研究对 SHBG 结合雌激素的结论较为一致。这可以归结为两种机制:①随着 SHBG 结合雌二醇水平的提高,游离雌二醇和生物活性雌二醇的水平便会下降,因而减弱后二者的致癌性,Toniolo 等^[7]的研究支持该机制;②近期发表的关于 SHBG 的综述认为,SHBG 尚可以竞争性拮抗雌激素通道,并且减弱雌激素介导的细胞增殖反应^[12]。

研究亦观察到雌酮水平和乳腺癌存在相关性,但是鉴于雌酮和雌二醇之间的生物转换性和血清浓度相关性,目前仍无法确定是雌酮本身具有促肿瘤生长作用,还是经生物过程转换成雌二醇后进而对肿瘤发生产生影响^[5]。

三、绝经后雌激素水平和乳腺癌关系的国内研究现状

国内尚无随访研究或病例对照研究探讨绝经后雌激素水平和乳腺癌的关系,目前对雌激素引发乳腺癌的机制研究较多,主要集中在雌激素受体及基因表达等方面。雌激素和乳腺癌发病的机制研究有助于明确雌激素导致乳腺癌发病的具体环节,可以为药物干预提供思路。但是,绝经后内源性雌激素水平和乳腺癌发病的关系仍旧不可忽略,我们可以人为减少外源性雌激素的摄入,却无法控制内源性雌激素的产生。因此,明确绝经后内源性雌激素水平和乳腺癌发病的关系有助于乳腺癌的早期预测。该文讨论的研究均为国外研究,结论尚需国内研究数据的支持。笔者正在进行相关资料的收集与整理工作,希望能提供国内的初步数据,为进一步研究打下基础。

四、内源性雌激素水平对乳腺癌发病的预测价值

近年来,乳腺癌患者治疗后的无复发生存率已经明显提高,但是其早期预测仍存在不足。目前已有学者提出绝经后乳腺癌的预测模型,包括 Gail 模型和 CARE 模型等。这两个模型均由 Gail 等^[13,14]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,虽然大量临床数据发现该模型具有较好的预测价值,但是它存在明显的统计学缺陷^[15]。

绝经后雌激素水平和乳腺癌关系的临床研究提示雌激素水平可以作为乳腺癌预测模型的重要变量之一。Tamimi 等^[6]在美国护士健康研究中考查雌激素水平和乳腺密度对乳腺癌的联合效应,发现和正常人群相比,乳腺密度和雌激素水平同时增高者的乳腺癌患病率明显上升(RR 值高达 8.2,95% 可信区间

为 2.1 ~ 32.7),其中乳腺密度被认为是乳腺癌早期预测的重要影像学指标之一^[16]。根据本文 3 个大規模研究的数据,我们计算出美国绝经后女性的乳腺癌自然发病率为每年 0.28% ~ 0.39%,而根据 Tamimi 的结论,雌激素水平和乳腺密度同时增高的人群乳腺癌患病率将增加 8.2 倍,即每年可高达 2.3% ~ 3.2%。

当然这仅是单项研究的数据,目前尚无研究将乳腺癌传统预测因素、雌激素水平和乳腺密度联合起来对乳腺癌发病风险进行预测,这还有待于更多的临床数据来建立统计学模型,从而对乳腺癌高危人群进行早期预测、早期干预,以期收获更好的临床疗效。

五、结 语

根据国外的大规模数据研究,已经基本证实以下几点:①绝经后女性内源性雌激素水平和乳腺癌发生率呈正相关;②其中的游离雌二醇和生物活性雌二醇与乳腺癌相关性最高,而 SHBG 结合雌激素对乳腺癌发生具有保护作用;③雌激素导致乳癌发病上升的病理生理学机制可能为基因毒性和雌激素受体介导的细胞增殖反应。国内尚无相关研究,因此该结论需谨慎移植到国内绝经后女性人群。未来尚需要国内外进一步研究探讨绝经后内源性雌激素水平和乳腺癌发病的关系,在传统危险乳腺癌危险因素的基础上对绝经后乳腺癌高危人群做出早期预测,进而进行早期干预。

参考文献

- 1 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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
- 2 Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, *et al.* Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 9: S1 - S66
- 3 Key T, Appleby P, Barnes I, *et al.* Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(8): 606 - 616
- 4 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: 1292 - 1299
- 5 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
- 6 Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, *et al.* Endogenous hormone lev-

els, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst,2007,99 (15): 1178 - 1187

7 Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch - Jacquotte A, *et al.* A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst,1995,87(3):190 - 197

8 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

9 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,1999,130:270 - 277

10 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

11 Liehr JG. Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestra-

diol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development [J]. Hum Reprod Update,2001,7(3):273 - 281

12 Fortunati N, Catalano MG, Bocuzzi G, *et al.* Sex Hormone - Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,316(1):86 - 92

13 Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk[J]. J Natl Cancer Inst,1994,86 (8): 573 - 575

14 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

15 Cummings SR, Tice JA, Bauer S, *et al.* Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(6):384 - 398

16 McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta - analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2006,15(6): 1159 - 1169

(收稿:2011 - 01 - 24)

(修回:2011 - 02 - 25)

子痫前期的病因学研究进展

赵 群 孔 祥

妊娠高血压疾病是一种严重的妊娠期特有的疾病,症状中除了以血压高为主要表现外常常并发很多其他症状,子痫前期是妊娠期高血压基础上出现了蛋白尿,随着疾病的发展这些所出现的严重并发症将会导致孕妇较高的病死率,调查显示在美国,子痫前期是导致母体发病率和病死率的第二大原因。2005 年,耶鲁大学的一个研究组对 37061 名产妇进行跟踪调查,发现被诊断为子痫前期的产妇产后病死率大大高于正常产妇,其中多数死于心血管疾病^[1]。子痫前期发生的早晚也影响到该疾病的发展及预后。Ingrid 等^[2]研究发现早发型重度子痫前期的孕妇再次妊娠患子痫前期的概率高于正常孕妇,并且再发心血管疾病的风险要高很多。关于子痫前期的发病机制目前还不是很清楚,也没有统一的标准,流行病学调查发现了很多关于子痫前期的高危因素:慢性高血压、慢性肾炎、糖尿病、抗磷脂综合征、多胎妊娠、妊娠期高血压病史及家族史、初产妇、年龄 < 18 岁或 > 40

岁、营养不良、社会经济状况低等。现就研究较多形成学说观点及新出现的研究课题做一综述,供研究者及临床医生参考。

一、胎盘缺血及氧化应激学说

刘慧妹等^[3]认为子痫前期的发展有两个阶段,临床前期和临床期,在临床前期中表现为胎盘形成不良或者称为胎盘浅着床,这时候母体不出现明显的临床症状,在疾病的第二阶段中由于胎盘进一步缺血缺氧引起母体的一些症状,比如高血压、蛋白尿、凝血功能异常及肝功能异常,研究表明了氧化应激影响了胎盘的功能,胎盘缺氧会刺激可溶性血管内皮生长因子受体(sFlt - 1)的过度产生,这种物质可以结合血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子(PlGF),起到抗血管形成以及抗内皮细胞存活的作用。最终结果是阻断 VEGF 的生物学活性^[4,5]。

很多研究表明,在子痫前期患者的胎盘或者血清中 sFlt - 1 的表达水平增加,并显示其主要表达于胎盘绒毛合体滋养细胞、间质细胞、血管内皮细胞的胞质,Nagamatsu 等^[6]证实了在滋养细胞培养中,氧含量从 20% 到 8% 再到 2%,引起 sFlt - 1 蛋白及 mRNA

作者单位:225001 扬州大学临床医学院苏北人民医院妇产科

通讯作者:孔祥,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:xkong

@hotmail.com