

无国人做相关的 Meta 分析。为客观评价中国地区糖尿病对乳腺癌患者预后的影响,本研究收集国内外近年来有关中国地区乳腺癌合并糖尿病的病例对照研究资料,进行 Meta 分析。

资料与方法

1. 资料来源:检索 1991 ~ 2012 年 CNKI、万方、维普、Pubmed、EMBASE 等数据库有关糖尿病影响乳腺癌预后的相关文献。检索词:糖尿病、高血糖、乳腺癌、乳腺肿瘤、预后。文献纳入标准:①研究对象为经病理确诊的乳腺癌患者。糖尿病的诊断:由医师询问病史、用药史及血糖监测情况,由至少二级以上的医院确诊,参照 2012 年美国糖尿病协会制订的诊疗指南,即具有典型症状 + 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[3];②必须是病例对照研究;③有准确的数据可以计算 OR;④在国内外专业杂志公开发表的文献。文献排除标准:①未设对照组;②试验设计不严谨;③统计方法不恰当;④重复发表的文献;⑤综述性文献。

2. 统计学方法:采用 RevMan 5.0 软件进行统计分析,计算 OR 及其 95% CI 作为效应量表示结果。首先对纳入的原始文献进行异质性检验,如果 $P > 0.1$,可认为多个独立研究具有同质性,选择固定效应模型分析。如果 $P < 0.1$,可认为多个研究有异质性,使用敏感度分析或分层分析等异质性处理方法,使之达到同质后,再使用固定效应模型。若经异质性和处理后,多个独立研究的结果仍然不具有同质性时,则选择随机效应模型分析。Meta 分析结果以森林图展示,并以漏斗图来估计发表偏倚是否存在。

结 果

1. 文献筛选流程:共检出相关文献 621 篇,通过双人独立阅读标题和摘要后进行初步筛选,共得到 96 篇评估糖尿病对乳腺癌的预后影响的文献。通过

全文阅读后,32 篇文献进一步被纳入。在剔除综述及重复等文献后,6 篇文献^[4-9]最终纳入 Meta 分析(图 1)。

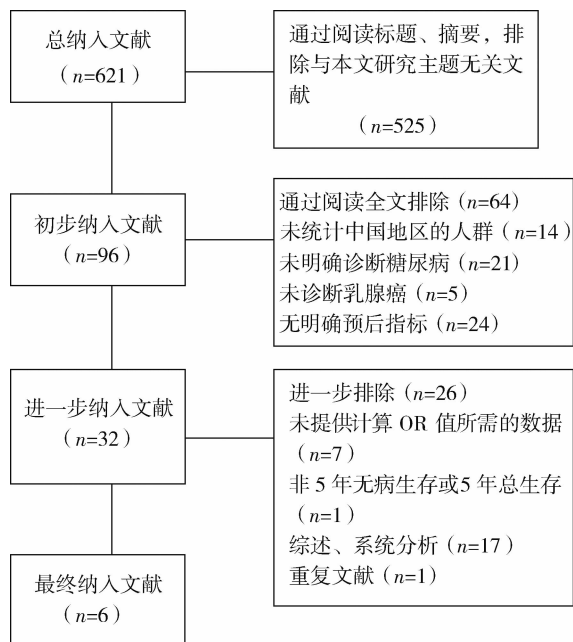


图 1 文献纳入流程

2. 纳入研究的基本特征和质量评价:纳入的 6 个研究共包括 5487 个病例,均为病例对照研究。其中 5 个研究^[4-8]报告了糖尿病合并乳腺癌患者的 5 年无病生存,5 个研究^[4-7,9]报告了糖尿病合并乳腺癌患者的 5 年总生存(表 1)。

表 1 纳入文献的基本情况

纳入研究	设计	病例来源	纳入病例数(合并组/单纯组)	结局指标
贺春钰 2009	病例对照	新疆	30/30	5 年无病生存及 5 年总生存
虞贞凤 2010	病例对照	上海	126/334	5 年无病生存及 5 年总生存
葛菲 2011	病例对照	云南	30/30	5 年无病生存及 5 年总生存
李志华 2011	病例对照	南昌	101/197	5 年无病生存及 5 年总生存
曹立芬 2011	病例对照	湖南	73/146	5 年无病生存
ChenWW 2012	病例对照	台湾	341/4049	5 年总生存

3. Meta 分析结果:(1)糖尿病合并乳腺癌的 5 年无病生存:共纳入 5 篇文献^[4-8],其中合并组 360 例,单纯乳腺癌组 737 例。各研究间无统计学异质性($P = 0.360$, $I^2 = 8\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。合并结果显示,两组间有统计学意义[OR = 2.4, 95% CI(1.67, 3.46), $P = 0.000$](图 2)。(2)糖尿病合并乳腺癌的 5 年总生存:共纳入 5 篇文献^[4-7,9],其中合并组 628 例,单纯乳腺癌组 4640 例。

各研究间无统计学异质性($P = 1.000$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。合并结果显示,两组间差异有统计学意义[OR = 2.14, 95% CI(1.66, 2.77), $P = 0.000$](图 3)。(3)发表偏倚:对糖尿病影响乳腺癌预后的 5 年无病生存及 5 年总生存所纳入的研究分别进行了漏斗图分析(图 4、图 5),结果均显示发表偏倚较小。

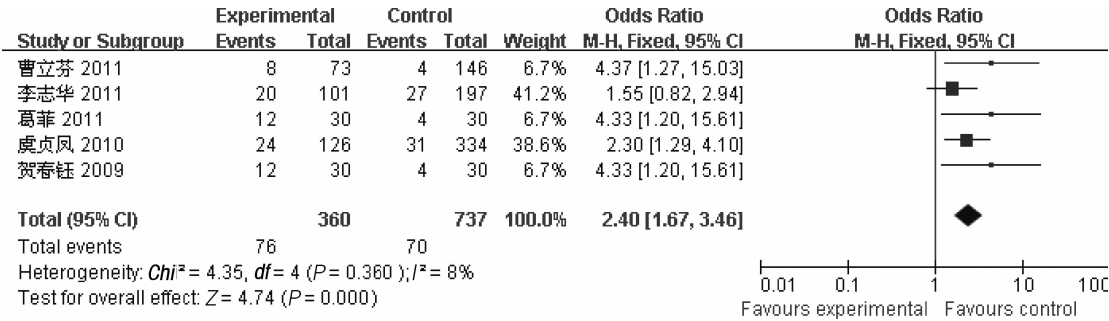


图 2 糖尿病对乳腺癌 5 年无病生存的影响的 Meta 分析

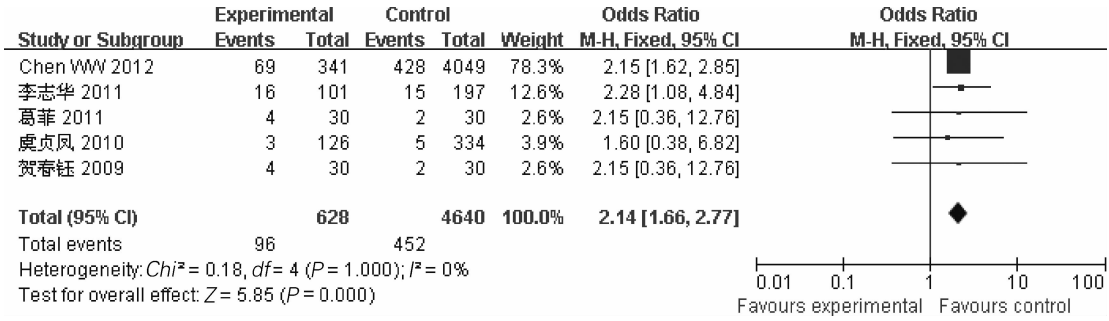


图 3 糖尿病对乳腺癌 5 年总生存的影响的 Meta 分析

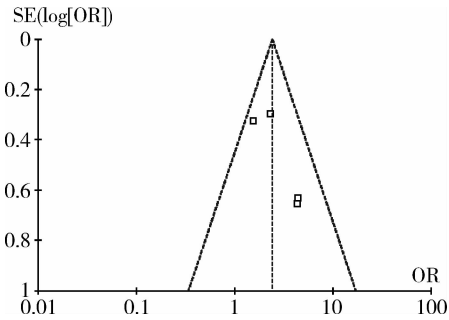


图 4 5 篇糖尿病对乳腺癌 5 年无病生存影响的文献漏斗图分析

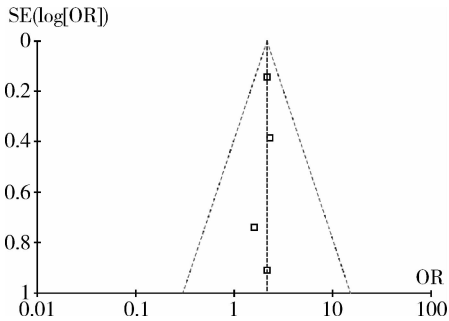


图 5 5 篇糖尿病对乳腺癌 5 年总生存影响的文献漏斗图分析

讨 论

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤,全世界每年约有 120 万妇女发生乳腺癌,有 50 万妇女死于

乳腺癌^[10]。近年来中国地区发病率不断增长,特别是在经济发达的地区和一些大城市,乳腺癌已居女性恶性肿瘤的第 1 位或第 2 位^[2]。糖尿病是常见的代谢性疾病,其发生率逐年增加^[11]。目前,全球糖尿病患者超过 1.9 亿。据世界卫生组织预测,到 2030 年全世界糖尿病患者将达到 3.7 亿人。我国最新的糖尿病流行病学调查结果显示,糖尿病和糖尿病前期患病率分别为 9.7% 和 15.5%^[12]。目前越来越多的研究表明糖尿病与乳腺癌中存在着复杂的联系。Michels 等^[13]对 116488 名护士进行了 20 年的随访,发现女性 2 型糖尿病患者乳腺癌的发病风险明显增加[OR = 1.17, 95% CI(1.01, 1.35)];Guastamacchia 等^[14]发现糖尿病合并乳腺癌患者恶性程度更高,淋巴结转移数目更多。Wolf 等发现糖尿病合并乳腺癌患者分期更晚、淋巴结转移更多,且其 ER、PR 阴性者居多数。国内对糖尿病对乳腺癌预后影响的文献发表较少。为此,本研究在文献检索的基础上,采用 Meta 分析的方法,对国内近年来有关合并的病例对照研究资料进行综合,旨在评价糖尿病对乳腺癌预后的影响。

国外的大样本研究也表明了合并糖尿病的乳腺癌患者预后不良。Coughlin 等对 8804 名美国地区乳腺癌患者进行随访,结果显示合并糖尿病的乳腺癌患

者生存期缩短[OR = 1.68, 95% CI(1.36, 2.07)]。Goodwin 等对 6107 名加拿大地区乳腺癌患者进行随访,结果显示合并糖尿病的乳腺癌患者 5 年总生存缩短[OR = 1.6, 95% CI(1.37, 1.85)]。Houterman 等对 9725 名荷兰地区乳腺癌患者进行随访,结果显示合并糖尿病的乳腺癌患者生存期缩短[OR = 2.57, 95% CI(2.21, 2.99)]。本研究的 Meta 分析结果显示,糖尿病降低了乳腺癌患者的 5 年无病生存及总生存[OR = 2.4, 95% CI(1.67, 3.46); OR = 2.13, 95% CI(1.18, 3.83)],与上述国外结果基本一致,提示糖尿病对于中国地区的乳腺癌患者同样是一个预后不良的预测指标。

糖尿病对乳腺癌患者预后不良的机制尚未明确,但可能与高血糖、胰岛素抵抗及胰岛素生长因子等相关。高血糖是糖尿病的典型特征之一,长期的高血糖会导致毛细血管基膜增厚、通透性下降,参与细胞有氧代谢的酶系统受损,有氧代谢过程发生障碍,无氧酵解增强,从而有利于肿瘤细胞的生长。胰岛素抵抗是糖尿病的重要特征,而胰岛素抵抗导致高胰岛素血症,可促进胰岛素样生长因子的合成。胰岛素样生长因子在乳腺癌中有高表达和高活性,在细胞的能量调节和生长过程起着重要作用,其亚型 IGF-1 具有较强有丝分裂原性和抗凋亡活性,能通过肿瘤细胞分泌或旁分泌产生,促进肿瘤细胞分化、生长。而 IGF-II 具有促胚胎生长发育,促肿瘤血管生成,促进有丝分裂,抑制细胞凋亡,刺激细胞增殖与分化等生物学作用。而高胰岛素水平可以引起低性激素结合球蛋白生成减少,使具有生物活性的游离雌二醇片段水平增高而促进乳腺癌的生长。

由于 1 型和 2 型糖尿病的治疗有所不同,因而对预后影响也可能不同。1 型糖尿病多用胰岛素进行治疗,而 2 型糖尿病较多使用口服药。研究发现,长时间服用二甲双胍和格列齐特会减少癌症的风险,但是胰岛素和其他口服药却没有此效果。其次,多项研究认为合并糖尿病的乳腺癌患者临床分期较晚,这可能与患者长期注重于糖尿病的治疗而忽略了乳腺癌的常规筛查而致。此外,合并糖尿病的乳腺癌患者可能因为会产生更多的化疗毒性相关风险如感染、发热等而不接受化疗,因而影响预后^[2]。而糖尿病由于自身的血管及神经病变等,会产生多种并发症,如心肌梗死、脑卒中等,从而缩短患者生存寿命。

本研究通过多种途径尽可能全面收集有关文献,但仍存在一定的缺陷及局限性:①未对糖尿病进行分

型;②未对乳腺癌诊断时的 TNM 分期、分子表型、治疗情况(如手术方式,是否接受新辅助治疗和辅助治疗等)等进行亚组分析;③未将全因死亡率 and 乳腺癌特异性病死率分开讨论;④此外,纳入研究大多为中文文献且数量偏少,每个研究纳入的病例数也不多,缺乏灰色文献,可能会因为漏掉阴性结果的研究而产生发表偏倚。

综上所述,本系统评价结果提示,糖尿病可能是女性乳腺癌的一个潜在预后不良的因素。今后建议开展设计执行更严谨、报告更详实的高质量的大样本临床研究,区分全因与癌症相关因素对预后的影响,注重探讨糖尿病自身因素对糖尿病合并乳腺癌预后的机制,以此来进一步证实糖尿病与乳腺癌预后之间的关联。

参考文献

- 1 Vona - Davis L, Howard - McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer[J]. *Obesity Reviews*, 2007, 8(5):395 - 408
- 2 高道利. 乳腺癌的病因和预防[J]. *中国临床医学*, 1999, 6(4): 319 - 320
- 3 王新军. 2012 年糖尿病诊疗指南——美国糖尿病协会[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, 32(3):211 - 214
- 4 贺春钰, 秦玲. 新疆女性乳腺癌合并 2 型糖尿病的临床分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2009, 32(3):280 - 282
- 5 虞贞凤, 刘哲斌, 余科达, 等. 乳腺癌合并 2 型糖尿病患者的临床特征及预后[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(6):466 - 470
- 6 葛菲, 陈文林, 滑志鹏, 等. 合并 2 型糖尿病的乳腺癌患者的预后评价[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(3):23 - 29
- 7 李志华, 罗永辉, 龚宇, 等. 合并 2 型糖尿病乳腺癌患者的临床特征及分子表型分析[J]. *中华临床医师杂志·电子版*, 2011, 5(10):2829 - 2834
- 8 曹立芬. 2 型糖尿病与乳腺癌临床病理特征及预后关系分析[D]. 湖南:中南大学, 2011:1 - 37
- 9 Chen WW, Shao YY, Shau WY, *et al.* The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia[J]. *Oncologist*, 2012, 17(4):485 - 491
- 10 陈心华, 刘健, 洪熠, 等. 多西他赛用于合并有糖尿病的乳腺癌患者化疗的安全性观察[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(1):74 - 75
- 11 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:945
- 12 Yang SH, Dou KF, Song WT. Prevalence of diabetes among men and women in china[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2425 - 2426
- 13 Michels KB, Solomon CG, Hu FB, *et al.* Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses'Health Study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6):1752 - 1758
- 14 Guastamacchia E, Resta F, Mangia A, *et al.* Breast cancer:biological characteristics in postmenopausal type 2 diabetic women. Identification of therapeutic targets[J]. *Current Drug Targets Immune Endocrine Metabolic Disorders*, 2003, 3(3):205 - 209

(收稿日期:2013 - 03 - 25)

(修回日期:2013 - 05 - 30)

生^[7]。而 sJag1 为一种可自由移动的蛋白,其与 notch 结合后能够阻断 notch 信号通路。笔者的研究结果还显示 sJag1 抑制肺动脉高压的主要途径是抑制肺血管平滑肌细胞的大量增生并诱导其发生凋亡。这与 notch 信号通路的阻断相关,同时也为临床肺动脉高压的治疗提供新的策略和方法。

参考文献

- 1 Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, *et al.* Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(8):443-455
- 2 Roca C, Adams RH. Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(20):2511-2524
- 3 Li X, Zhang X, Leathers R, *et al.* Notch3 signaling promotes the development of pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Med*, 2009, 15

(11):1289-1297

- 4 Caolo V, Schulten HM, Zhuang ZW, *et al.* Soluble Jagged-1 inhibits neointima formation by attenuating Notch-Herp2 signaling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5):1059-1065
 - 5 Morrell NW, Adnot S, Archer SL, *et al.* Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1):20-31
 - 6 Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(1):14-30
 - 7 Qiao L, Xie L, Shi K, *et al.* Notch signaling change in pulmonary vascular remodeling in rats with pulmonary hypertension and its implication for therapeutic intervention[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51514
- (收稿日期:2013-05-29)
(修回日期:2013-06-03)

糖尿病对乳腺癌患者预后影响的 Meta 分析

陈 颢 周济春 冯晓红

摘 要 目的 评价中国地区糖尿病对乳腺癌患者预后的影响。**方法** 检索 1991~2012 年 CNKI、万方、维普、Pubmed、EMBASE 等数据库,收集有关糖尿病影响乳腺癌患者预后的病例对照研究。以单纯乳腺癌组与乳腺癌合并糖尿病组预后差异的 OR 值为效应指标,经一致性检验后进行 OR 合并,并进行偏倚评估。采用 Revman5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 符合纳入标准的论文共 6 篇,包括 5487 例患者。Meta 分析结果显示,糖尿病影响乳腺癌患者的 5 年无病生存[OR = 2.4,95% CI(1.67, 3.46)]和 5 年总生存[OR = 2.14,95% CI(1.66,2.77)]。**结论** 糖尿病会降低中国地区乳腺癌患者的 5 年无病生存及 5 年总生存,使乳腺癌患者预后不佳。糖尿病可能是女性乳腺癌的一个潜在预后不良的因素。

关键词 糖尿病 乳腺癌 预后 Meta 分析

Influence of Diabetes Mellitus on the Prognosis of Breast Cancer: a Meta Analysis. Chen Jie, Zhou Jichun, Feng Xiaohong. *The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310053, China*

Abstract Objective To evaluate the influence of diabetes mellitus on the prognosis of breast carcinoma in China. **Methods** We conducted a meta analysis of case-control studies to assess the evidence regarding to the association between diabetes and prognosis of breast cancer. Studies were indentified through searching database including CNKI, Wanfang, Weipu, Pubmed and EMBASE, and the references of retrieved articles. Then apply meta analysis using Revman 5.0. **Results** Six studies with 5487 cases of patients were indentified according to inclusion criteria. In this metaanalysis, breast cancer patients with diabetes mellitus had significantly shorter 5-year disease free survival[OR = 2.4,95% CI(1.67,3.46)] and the overall 5-year survival[OR = 2.14,95% CI(1.66,2.77)] compared with their nondiabetic counterparts. **Conclusion** Diabetes can shorten both the 5-year disease free survival and the overall 5-year survival of breast cancer patients in China, resulting in a worse prognosis.

Key words Diabetes mellitus; Breast cancer; Prognosis; Meta analysis

近年来,糖尿病与恶性肿瘤的关系逐渐被人们重

视,目前越来越多的研究表明糖尿病与乳腺癌中存在着复杂的联系,糖尿病患者发生乳腺癌的风险极大^[1]。乳腺癌是女性中常见的恶性肿瘤,发病率不断增长,已居女性恶性肿瘤的第 1 位或第 2 位^[2]。有关糖尿病对乳腺癌预后的影响的报道并不多,目前尚