

三阴乳腺癌术后患者血脂水平与其3年预后的关系

刘 鑫 朱正秋 黄广清 沈 馨

摘 要 目的 探讨三阴乳腺癌术后患者血脂水平与其3年预后情况的相关性。**方法** 通过收集并随访122例三阴乳腺癌术后患者相关临床资料,依据患者术后3年内疾病有无进展分为2组,分别为进展组($n=40$),未进展组($n=82$),比较两组患者一般临床资料及术后血脂水平差异;定量数据采用 t 检验,定性数据采用 χ^2 检验,采用Logistic回归分析找出疾病进展的危险因素及独立危险因素。**结果** 三阴乳腺癌术后患者3年疾病进展组胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均显著高于未进展组($P<0.05$),进展组患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著低于未进展组($P<0.05$);高TC血症、高TG血症、高LDL-C血症、肿块直径、淋巴结分期、组织学分级为三阴乳腺癌患者术后3年疾病进展的危险因素,其中高TC血症、高TG血症、淋巴结分期为独立危险因素。**结论** 血脂水平与三阴乳腺癌预后密切相关,需有效监测患者血脂水平,并应采取措施及时干预血脂水平异常。

关键词 三阴乳腺癌 血脂 预后

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.035

Association of Serum Lipid and 3-year Prognosis Situation in Patients with Triple-negative Breast Cancer after Surgery. Liu Xin, Zhu Zhengqiu, Huang Guangqing, Shen Xin. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the connection between the serum lipid level of a patient with triple-negative breast cancer after the operation and the prognosis situation three years after the operation. **Methods** By collecting and following up the related clinical information of 122 patients with triple-negative breast cancer who have undergone the operation, we divided these patients into two groups including the group with progress ($n=40$) and the group without progress ($n=82$) according to the fact that whether there is any progress of the disease. Then we compare the general clinical information as well as the lipid level difference of the two groups. A t -test was used for the quantitative data while χ^2 -square was used for qualitative data. We then used the Logistic regression analysis to find out the risk factors as well as the independent risk factors of the disease progression. **Results** Three years after the operation, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein (LDL-C) of patients in the group with progress were all obviously higher those of patients in the group without progress ($P<0.05$) while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) of patients in the group with progress is obviously lower than that of patients in the group without progress ($P<0.05$). The risk factors of the disease progress of patients with triple-negative breast cancer three years after the operation were higher serum levels of TC, higher serum levels of TG, higher serum levels of LDL-C, the tumor size, lymph node staging and histological grade, among which higher serum levels of TC, higher serum levels of TG and lymph node staging were the independent risk factors. **Conclusion** Since the lipid level is closely related to the prognosis of triple-negative breast cancer, we shall effectively monitor the lipid level of the patients and take measures to intervene dyslipidemia in time.

Key words Triple negative breast cancer; Serum lipid; Prognosis situation

乳腺癌是指原发于乳腺的恶性肿瘤,其发生率居女性恶性肿瘤之首,严重危害女性的身心健康,且近年来其发生率仍有升高趋势,相关报道显示,乳腺癌的发生率已占全身各系统恶性肿瘤的近10%^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌分子分型中的一个亚型,指免疫组织化学结果为雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(pro-

gesterone receptor, PR)及人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)表达均阴性的乳腺癌,其侵袭性强、复发转移率高,近年备受研究者关注。近年来,中国肥胖人群逐年增多,血脂异常患病率亦随之增加。相关研究显示,血脂水平与乳腺癌的预后密切相关^[2]。既往研究多集中在雌孕激素受体阳性乳腺癌与血脂的相关性,现已证明血脂水平与雌孕激素受体阳性乳腺癌的发生及预后密切相关,但三阴性乳腺癌与血脂水平关系的报道较少,本研究通过比较分析了三阴性乳腺癌术后患

作者单位:221006 徐州医科大学附属医院肿瘤内科

通讯作者:朱正秋,电子信箱:js82880999@126.com

者的血脂各项指标情况,以探讨血脂水平与三阴性乳腺癌术后患者 3 年预后的关系。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性收集分析 2011 年 7 月 ~ 2015 年 8 月在徐州医科大学附属医院收治的 122 例乳腺癌术后患者的临床资料,均为女性,患者年龄 26 ~ 73 岁(中位年龄 47 岁),绝经前 79 例,绝经后 43 例,均首次行乳腺癌改良根治术,经免疫组化明确均为三阴性乳腺癌,病理分期为 I ~ III 期,术后多次复查并接受血脂检测,术前未接受过化疗、放疗和内分泌治疗等,术后及疾病进展时无显著营养状态及血脂水平波动,无影响血脂的内分泌系统疾病(如糖尿病、甲状腺疾病等),无其他恶性肿瘤病史,排除妊娠或哺乳期妇女及服用降脂或降糖药物患者等。收集并随访观察患者术后门诊及住院复查临床资料,依据患者术后 3 年内疾病有无进展分为 2 组,分别为进展组($n=40$),未进展组($n=82$),比较两组患者一般临床资料及术后血脂水平差异。

2. 数据收集:患者术后复查周期不尽相同,本研究采用横截面研究,选取患者在术后 1 个月内的血脂指标,均为笔者医院全自动生化分析仪进行检测,具体项目有总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)。血脂各项指标异常判定:血清 TC 升高标准为 $\geq 6.224\text{mmol/L}$,TG 升高 $\geq 2.320\text{mmol/L}$,HDL-C 降低 $< 1.040\text{mmol/L}$,LDL-C 升高 $\geq 4.116\text{mmol/L}$ 。标准参考《中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会标准(2016 修订版)》^[3],4 项指标中 1 项异常即判定为血脂异常。同时还收集了所有患者的年龄、月经状态、体重指数(BMI)、白蛋白指标、肿块直径、淋巴结分期、组织学分级、术后放化疗情况等临床资料。

3. 数据整理及随访:通过患者门诊或者住院化验、相关影像学检查、病理活检等临床资料并结合随访,追踪并记录患者有无术后 3 年内疾病进展情况,出现疾病进展即为本研究终点,未出现疾病进展以术后 3 年为研究终点,资料收集及随访至 2017 年 12 月(排除术后不满 3 年且无疾病进展患者)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析,定量资料符合正态分布,采用参数分析法,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行分析;两组定性数据间比较采用 χ^2 检验进行分析;采用单因素及多因素 Logistic 回归法分析三阴乳腺癌术后 3 年疾病进展的危险因素及独立危险因素,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

结 果

定量资料的 t 检验显示,三阴乳腺癌术后患者 3 年疾病进展组胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均显著高于未进展组(5.50 ± 1.16 vs 4.85 ± 1.14 , 2.20 ± 1.30 vs 1.46 ± 0.84 , 3.62 ± 1.17 vs 3.03 ± 1.02 , $P < 0.05$),进展组患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显低于未复发组(1.39 ± 0.39 vs 1.66 ± 0.54 , $P < 0.05$)。两组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者血脂水平定量比较

指标	进展组	未进展组	<i>P</i>
TG (mmol/L)	2.20 ± 1.30	1.46 ± 0.84	0.002
TC (mmol/L)	5.50 ± 1.16	4.85 ± 1.14	0.004
HDL-C (mmol/L)	1.39 ± 0.39	1.66 ± 0.54	0.002
LDL-C (mmol/L)	3.62 ± 1.17	3.03 ± 1.02	0.005
年龄(岁)	49.35 ± 11.09	50.01 ± 9.75	0.737

TG. 甘油三酯;TC. 血清总胆固醇;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇

定性资料的 χ^2 检验显示,进展组与未进展组比较,年龄、月经情况、BMI 指数、白蛋白水平、术后放化疗情况方面差异无统计学意义($P > 0.05$);进展组中组织学低分化、肿块高分期、淋巴结高分期患者的比例更高($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者其他一般临床资料定性比较 [$n(\%)$]

因素	进展组($n=40$)	未进展组($n=82$)	<i>P</i>
年龄是否 ≥ 60 岁			0.693
是	8 (20.00)	14 (17.07)	
否	32 (80.00)	68 (82.93)	
是否绝经			0.397
否	28 (70.00)	51 (62.20)	
是	12 (30.00)	31 (37.80)	
BMI 指数是否 ≥ 25			0.353
是	14 (35.00)	22 (26.83)	
否	26 (65.00)	60 (73.17)	
白蛋白是否 $< 40\text{g/L}$			0.733
是	6 (15.00)	9 (10.98)	
否	34 (85.00)	73 (89.02)	
组织学分级			0.031
中分化+高分化	22 (55.00)	61 (74.39)	
低分化	18 (45.00)	21 (25.61)	
肿块直径			0.034
T ₁	11 (27.50)	39 (47.56)	
T ₂ ~T ₃	29 (72.50)	43 (52.44)	
淋巴结分期			0.000
N ₀ +N ₁	24 (60.00)	74 (90.24)	
N ₂ +N ₃	16 (40.00)	8 (9.76)	
术后是否放化疗			0.501
是	25 (62.50)	46 (56.10)	
否	15 (37.50)	36 (43.90)	

BMI. 体重指数

选取结果中有统计学意义的指标进行二分类处理,以患者的血脂情况、组织学分级、肿块直径、淋巴结分期为自变量,以疾病进展为因变量,行单因素 *Logistic* 回归分析,结果显示,高 TC 血症、高 TG 血症、高 LDL-C 血症、组织学分级、肿块直径、淋巴结分期为三阴乳腺癌患者术后 3 年疾病进展的危险因素 ($P < 0.05$),而低 HDL-C 对疾病进展并无统计学意义 ($P > 0.05$);选取单因素回归中有显著性差异的指标进行多因素 *Logistic* 回归分析,结果显示其中高 TC 血症、高 TG 血症、淋巴结分期为三阴乳腺癌术后 3 年疾病进展的独立危险因素 ($P < 0.05$),而高 LDL-C 血症、组织学分级、肿块直径并不是其独立危险因素 ($P > 0.05$),详见表 3 与表 4。

表 3 122 例三阴性乳腺癌术后患者 3 年疾病进展的
单因素 *Logistic* 回归分析

因素	OR	95% CI	P
高 TG 血症	2.977	1.279 ~ 6.929	0.011
高 TC 血症	3.476	1.401 ~ 8.662	0.007
低 HDL-C 血症	1.962	0.657 ~ 5.861	0.227
高 LDL-C 血症	2.808	1.140 ~ 6.917	0.025
组织学分级	2.377	1.072 ~ 5.269	0.033
肿块直径	2.391	1.055 ~ 5.420	0.037
淋巴结	6.167	2.348 ~ 16.195	0.000

表 4 122 例三阴性乳腺癌术后患者 3 年疾病进展的
多因素 *Logistic* 回归分析

因素	OR	95% CI	P
高 TG 血症	3.867	1.320 ~ 11.328	0.014
高 TC 血症	3.480	1.163 ~ 10.414	0.026
高 LDL-C 血症	1.271	0.399 ~ 4.046	0.685
组织学分级	2.267	0.869 ~ 5.912	0.094
肿块直径	2.129	0.727 ~ 6.230	0.168
淋巴结	4.163	1.355 ~ 12.790	0.013

讨 论

近年来,肿瘤微环境被认为与肿瘤的发生、发展、转移、迁徙密切相关,而脂肪组织无疑是乳腺的重要组成部分,乳房是由乳腺和脂肪组成,其中脂肪占 90%^[4]。近年来国内外研究表明,代谢紊乱与乳腺癌的发生、发展有明显相关性,乳腺癌患者中有相当比例者同时合并血脂异常。手术治疗是乳腺癌的主要治疗手段,术后复发及转移是威胁乳腺癌术后患者生存的主要原因,相关研究显示,我国女性乳腺癌患者术后复发转移率达 5% ~ 30%,且多集中发生于术后 2 年内^[5]。三阴乳腺癌以其侵袭性强、预后差,且缺

乏个体化治疗方案的特点,现已逐渐引起广泛关注,成为研究热点。对雌孕激素受体阳性乳腺癌的患者,内分泌治疗已成为其主流治疗手段,且内分泌治疗多对血脂有明显影响。此外,HER-2(+)已被证明为乳腺癌复发高危因素,为减少异质性及探讨临床热点疾病,本研究以三阴乳腺癌患者为研究对象,术后 3 年为时间节点,结合血脂各项指标情况,并排除可能的影响因素后展开研究。

国外的一项研究表明,血清胆固醇处于高限值组相比低限值组乳腺癌患者疾病进展风险更高,预后更差^[6]。本研究也显示三阴乳腺癌术后 3 年疾病进展的患者,血清 TG 水平明显高于未进展患者。其可能原因为:(1)胆固醇是许多活性固醇类的代谢前体,参与脂质双分子中脂筏结构的组成,并是其关键部分。如酪氨酸激酶受体等膜相关的信号转导蛋白多在脂筏结构中,胆固醇可以通过对脂筏结构的调节,来对信号转导通路发挥作用,继而影响肿瘤细胞的代谢增殖等。相关研究显示,在动物模型中血浆胆固醇水平升高会导致脂筏中胆固醇比例升高,活化蛋白激酶 B,减少细胞凋亡,促进肿瘤细胞的生长^[7]。(2)维生素 C、维生素 E 具有抗氧化作用,且能清除体内自由基、阻断致癌物的合成,而在肿瘤细胞中其浓度下降,维生素 C 又是 TC 转化为胆汁酸的限速酶 7 α -羟化酶的重要因子,TC 转化为胆汁酸的过程受阻,血清 TC 水平升高。

Han 等^[8]研究认为,乳腺癌患者血清 TG 水平升高,也有研究认为高水平 TG 乳腺癌患者易发生远处转移^[9]。本研究亦显示三阴乳腺癌术后无进展生存期超过 3 年的患者,血 TG 水平明显低于 3 年内复发转移患者,且为疾病进展的独立危险因素。有报道高 TG 可以导致性激素结合球蛋白降低,血中游离雌激素的水平增高,促进乳腺细胞过度增殖,最终导致疾病进展。此外,血液中高浓度脂质极易被氧化,生成脂质过氧化产物,产生过多的氧自由基,继而导致细胞突变。

相关研究表明乳腺癌患者复发转移的发生率与血清 LDL-C 水平呈正相关^[10]。恶性肿瘤细胞的 LDL-C 受体常常呈下调状态,这时羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的活性增高,而经其通路重新合成的内源性胆固醇可以激活肿瘤细胞的增殖^[11]。Ahern 等^[12]的一项前瞻性研究证实亲脂类他汀药物的使用能明显降低乳腺癌患者的复发和远处转移率。本研究通过 *Logistic* 回归分析得出,高

LDL-C 血症为三阴乳腺癌术后 3 年疾病进展的危险因素,但却并不是其独立危险因素,可能和高 LDL-C 血症患者多合并高 TC 血症有关。

恶性肿瘤细胞的增殖需要大量的 TC 合成新的细胞膜,其通过提高 HDL-C 受体信号通路活性来调节细胞内胆固醇的积累,从而导致血 HDL-C 水平降低^[13]。本研究中笔者观察到三阴乳腺癌术后无进展生存期超过 3 年的患者 HDL-C 水平要高于疾病进展组患者。而通过 Logistic 回归分析得出结果却认为,低 HDL-C 血症并不是三阴乳腺癌术后 3 年疾病进展的危险因素,可能和样本量过少及低 HDL-C 血症比例较低有关,用定量资料来解释 HDL-C 与三阴乳腺癌 3 年预后的相关性,可能更具参考意义。

综上所述,血脂水平的异常与乳腺癌的发生、发展、复发转移有着密切关系。多资料显示,与健康人比较,乳腺癌患者的血脂相水平明显升高,本研究也显示血脂相异常的三阴乳腺癌术后患者的无进展生存期明显缩短。此外,血脂相的异常亦增加乳腺癌患者罹患心脑血管疾病的风险,流行病学调查显示绝经后乳腺癌患者因心脑血管疾病导致的病死率却高达 15.9%^[14]。近年来,中国人群的血脂水平逐步升高,血脂异常发生率明显增加。血脂相作为人们常见的体检指标,尤其在乳腺癌患者中,对其监测已较普及且必要。血脂异常的早期发现、早期干预对乳腺癌患者的预后具有重要意义。

随着医疗技术与理论的发展,人们对乳腺癌的认识愈发深刻,乳腺癌的治疗也从传统的手术治疗转变为多模式的个体化治疗,近年尤其强调乳腺癌的长期全方位管理,血脂水平成为其重点管理指标之一。本研究结果虽然显示血脂水平与三阴乳腺癌的发生、发展密切相关,但国外亦有相反报道。乳腺癌患者的血脂水平究竟有没有一个理想范围,仍有待于进一步研究,这有赖于临床医学、细胞生物学、分子生物学等多学科的发展,以及大样本量、多对照组等大数据分析,从而为肿瘤的治疗及管理提供理论依据及技术支持。

参考文献

- Smith TA, Cheyne RW. Predicting tumour response to anti-HER1 therapy using medical imaging: a literature review and in vitro study of [18F]-FDG incorporation by breast cancer cells responding to cetuximab[J]. B J Biomed Sci, 2011, 68(3):158-166
- 周孟强,张潇月,吴军召,等. 血脂对乳腺癌远处转移的预测价值[J]. 中国老年学杂志,2015,35(16):4565-4566
- 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016, 31(10): 7-28
- 王坤英. 血脂水平与乳腺癌骨转移发生的相关性研究[J]. 中国药物与临床,2017,17(7):1044-1046
- 韩耀风,王琦琦,方亚. 女性乳腺癌术后复发风险的时间分布规律[J]. 中国卫生统计,2011,28(6):661-664
- Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis[J]. J Clin Oncol,2005,23(7): 1370-1378
- Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadly R, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model[J]. Oncogene, 2013, 32(8):961-967
- Han CH, Zhang HT, Du L, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China[J]. Endocrine,2005,26(1):19-24
- Bahl M, Ennis M, Tannock IF, et al. Serum lipids and outcome of early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 94(2):135-144
- Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer[J]. Cancer,2006,107(1): 28-36
- Mehta N, Hordines J, Volpe C, et al. Cellular effects of hypercholesterolemia in modulation of cancer growth and metastasis: a review of the evidence[J]. Surg Oncol, 1997, 6:371-374
- Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: A Danish nationwide prospective cohort study[J]. J Nat Cancer Institute,2011,103(19):1461-1468
- Guo EQ, Chen LR, Xie QP, et al. Serum HDL-C as a potential biomarker for nodal stages in gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol,2009, 14(9):2528-2534
- 徐雅莉,孙强,单广良,等. 中国女性乳腺癌发病相关危险因素: 病例对照研究[J]. 协和医学杂志, 2011, 2(1):7-14
(收稿日期:2018-03-11)
(修回日期:2018-04-10)
- 血管病研究,2016, 14(6):489-493
- Pellicori P, Cleland JG. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. Clin Med, 2014, 14(6):s22-s28
- Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart Fail Clin,2014,10(3): 407-418
(收稿日期:2018-01-13)
(修回日期:2018-03-28)

(上接第 139 页)

- 宋辉,刘玥. 心肾综合征及其中西医结合防治策略[J]. 医学研究杂志,2013,42(2):8-10
- Tripodskiadis F, Starling RC, Boudoulas H, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure: cardiac renal syndrome? [J]. Heart Fail Rev, 2012,17(3):355-366
- 平海芹,杨波. 射血分数保留性心力衰竭的研究进展[J]. 中国心