

代谢综合征与肾癌恶性程度相关性研究

吕建敏¹ 李霖¹ 刘溪¹ 潘秀舞¹ 黄海¹ 杨启维¹ 王林辉¹ 崔心刚² 徐丹枫¹

[摘要] 目的:分析代谢综合征和肾癌恶性程度的相关性。方法:收集 2013 年 1 月~2016 年 1 月期间我院收治的 668 例肾癌手术治疗患者的一般资料,根据有无代谢综合征分为单纯性肾癌组和肾癌合并代谢综合征组。统计分析两组间肾癌 Fuhrman 分级的差异。结果:本研究共纳入 668 例肾细胞癌患者,平均年龄为(62.7±9.0)岁,男性 451 例,女性 217 例,病理类型为透明细胞癌 588 例,非透明细胞癌 80 例。单纯肾癌组包含 552 例患者,平均年龄(62.5±9.0)岁,男性 375 例,女性 177 例,病理类型为透明细胞癌 486 例,非透明细胞癌 66 例。Fuhrman 分级 I、II 级 399 例,Fuhrman 分级 III、IV 级 153 例;肾癌合并代谢综合征组包括 116 例患者,平均年龄(63.7±8.9)岁,男性 76 例,女性 40 例,病理类型为透明细胞癌 102 例,非透明细胞癌 14 例。Fuhrman 分级 I、II 级 71 例,Fuhrman 分级 III、IV 级 45 例。肾癌合并代谢综合征组患者的 Fuhrman 分级明显高于单纯肾癌组,且存在统计学意义($P=0.018$)。结论:肾癌伴有代谢综合征预示了更高的恶性程度。

[关键词] 代谢综合征;肾细胞癌;Fuhrman 分级

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.12.010

[中图分类号] R737.11 **[文献标识码]** A

Correlation between metabolic syndrome and malignant degree of renal cell carcinoma

LV Jianmin¹ LI Lin¹ LIU Xi¹ PAN Xiuru¹ HUANG Hai¹
YANG Qiwei¹ WANG Linhui¹ CUI Xin'gang² XU Danfeng¹

(¹Department of Urology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China; ² Department of Urology, Third Affiliated Hospital of Second Military Medical University)

Corresponding author: XU Danfeng, E-mail: xu_danfeng@hotmail.com; CUI Xin'gang, E-mail: cuixingang@163.com

Abstract Objective: To analyze the correlation between metabolic syndrome and malignant degree of renal cell carcinoma. **Method:** The general data of 668 patients with renal cell carcinoma treated in our hospital from January 2013 to January 2016 were collected and divided into two groups according to whether is accompanied by metabolic syndrome. The statistical analysis was made in the different Fuhrman grades between two groups. **Result:** The study included 668 patients with renal cell carcinoma, with an average age of (62.7±9.0) years old. There were 451 males and 217 females. Pathological type showed clear cell carcinoma in 588 cases, non-clear cell carcinoma in 80 cases. The non-metabolic syndrome group included 552 patients, whose mean age was (62.5±9.0) years old. There were 375 males and 177 females. Pathological type showed clear cell carcinoma in 486 cases and non-clear cell carcinoma in 66 cases. Fuhrman grade I, II were found in 399 cases and grade III, IV were found in 153 cases. The metabolic syndrome group included 116 patients whose mean age was (63.7±8.9) years old. There were 76 males and 40 females. Pathological type showed clear cell carcinoma in 102 cases and non-clear cell carcinoma in 14 cases. Fuhrman grade I, II were found in 71 cases and grade III, IV were found in 45 cases. Patients with metabolic syndrome had significantly higher Fuhrman grade with a statistical significance ($P=0.018$). **Conclusion:** Renal cell carcinoma associated with metabolic syndrome indicates a higher degree of malignancy.

Key words metabolic syndrome; renal cell carcinoma; Fuhrman grade

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,在所有成人恶性肿瘤中占2%~3%。根据美国癌症协会的最新数据显示,在

过去一年里,美国新发肾癌患者 62720 例,死亡肾癌患者 14 240 例,发病率在男性位列所有恶性肿瘤第七位,在女性位列第 10 位^[1],较前有升高趋势。在中国,最新的数据显示肾癌的发病率为 66.8/10 万,死亡率为 23.4/10 万,占泌尿生殖系统第二位^[2],成为危害人类健康的主要问题之一。代谢综合征

¹第二军医大学附属长征医院泌尿外科(上海,200003)

²第二军医大学第三附属医院泌尿外科

通信作者:徐丹枫, E-mail: xu_danfeng@hotmail.com; 崔心刚, E-mail: cuixingang@163.com

(Metabolic syndrome)是指在遗传易感性的个体当中由于饮食过度或者缺乏运动的生活习惯导致的一系列代谢异常状态的聚集^[3],主要是包括糖耐量异常、高血压、脂质代谢异常(包含血中三酸甘油酯偏高、高密度脂蛋白胆固醇偏低等)、肥胖等。目前发现代谢综合征主要和心血管疾病、糖尿病、肿瘤等疾病相关。特别是近些年提出代谢综合征和多种肿瘤的发生发展相关,如胰腺癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌^[4~7]等。并且,根据流行病学研究发现与肾癌与多种代谢因素相关,包括肥胖、高血压、血糖异常、血脂异常等^[8]。基于以上流行病学的结论,代谢综合征是否和肾癌恶性程度存在相关性值得进一步研究。本研究纳入了在 2013 年 1 月~2016 年 1 月期间我院收治的肾癌伴有代谢综合征和单纯肾癌组的两组病例,分析两组病例中代谢综合征与肿瘤恶性程度的相关性。现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析自 2013 年 1 月~2016 年 1 月在我院行手术治疗的肾细胞癌患者,共 668 例肾癌患者纳入研究。查阅病历系统收集患者的临床资料,主要包括性别、年龄、升高、体重、血压等,实验室指标主要包括血糖、血脂等,术后资料包括病理类型、Fuhrman 分级等。临床缺失的数据通过电话随访补充。入选标准:术后病理诊断明确为肾细胞癌;术前未接受过抗肿瘤治疗。肾癌患者根据有无代谢综合征分为单纯肾癌组与肾癌伴代谢综合征组。

1.2 诊断标准

代谢综合征的诊断标准按照中华医学内分泌病学分会(CDS)于 2004 年提出的代谢综合征诊断标准^[9],至少包括以下危险因素的 3 项或者更多者即为代谢综合征患者:①BMI≥25.0 kg/m²;②空腹血糖(FPG)≥6.1 mmol/L 或餐后血≥7.8 mmol/L或已确诊为糖尿病并治疗者;③血压≥140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或已确诊为高血压并治疗者;④空腹血甘油三酯(TG)≥1.7 mmol/L或空腹高密度脂蛋白:男<0.9 mmol/L;女<1.0 mmol/L。

1.3 统计学方法

所有数据结果均采用 SPSS21 软件进行统计分析。采用独立样本 *t* 检验分析两组患者的年龄差异;采用卡方检验比较两组患者性别、病理类型、Fuhrman 分级的差异;采用 Logistic 回归分析代谢综合征组分和肾癌 Fuhrman 分级的相关性。

2 结果

2.1 患者的基线特征及代谢相关指标

本研究共纳入 668 例肾细胞癌患者,男 451 例,女 217 例,平均年龄为(62.7±9.0)岁,病理类型为透明细胞癌 588 例,非透明细胞癌 80 例。在

所有纳入研究的患者中,出现 BMI≥25 kg/m² 154 例(23.1%),血糖异常 150 例(22.5%),高血压患者 159 例(23.8%),血脂异常 178 例(26.6%)。诊断为代谢综合征患者 116 例(17.4%)。见表 1。

表 1 患者的基线特征和代谢相关指标

临床资料	例(%)
例数	668(100.0)
年龄/岁	62.7±9.0
性别	
男	451(67.5)
女	217(32.5)
病理类型	
透明细胞癌	588(88.0)
非透明细胞癌	80(12.0)
Fuhrman 分级	
I、II	470(70.3)
I、IV	198(29.6)
BMI≥25.0 kg/m ²	154(23.1)
血糖异常	150(22.5)
高血压	159(23.8)
血脂异常	178(26.6)
代谢综合征	116(17.4)

2.2 两组患者一般临床资料及 Fuhrman 分级比较

根据所纳入研究的肾细胞癌患者有无合并代谢综合征,分为单纯肾癌组、肾癌合并代谢综合征组。单纯肾癌组包含 552 例患者,平均年龄(62.5±9.0)岁,男 375 例,女 177 例,肾透明细胞癌 486 例,非透明细胞癌 66 例。Fuhrman 分级 I、II 级 399 例,Fuhrman 分级 III、IV 153 例;肾癌合并代谢综合征组包括 116 例患者,平均年龄(63.7±8.9)岁,男 76 例,女 40 例,肾透明细胞癌 102 例,非透明细胞癌 14 例。Fuhrman 分级 I、II 级 71 例,Fuhrman 分级 III、IV 45 例。两组之间患者的年龄、性别、病理类型分布无明显差异(*P*=0.167,*P*=0.613,*P*=0.973)。肾癌合并代谢综合征组患者的 Fuhrman 分级明显高于单纯肾癌组,且存在统计学意义(*P*=0.018)(表 2)。

2.3 代谢综合征组分和肾癌 Fuhrman 分级的相关性分析

应用 Logistic 回归分析评估代谢综合征各组分和肾癌 Fuhrman 分级的相关性。表 3 结果提示两组间 BMI≥25.0 kg/m² 和高血压无明显差异(*P*=0.787,*P*=0.140)。血糖异常和血脂异常对于 Fuhrman 分级有显著影响,血糖异常和血脂异常是 Fuhrman 分级较高的危险因素(血糖异常:*P*<0.01,OR=6.406;血脂异常:*P*<0.01,OR=2.235)。

表 2 两组患者间一般情况及 Fuhrman 分级比较

项目	肾癌合并代谢综合征组	单纯肾癌组	P 值
病例数	116	552	
年龄	63.7±8.9	62.5±9.0	0.167 ¹⁾
性别			0.613 ²⁾
男	76	375	
女	40	177	
病理类型			0.973 ²⁾
透明细胞癌	102	486	
非透明细胞癌	14	66	
Fuhrman 分级			0.018 ²⁾
I、II	71	399	
III、IV	45	153	

¹⁾ 独立样本 *t* 检验; ²⁾ 卡方检验

表 3 代谢综合征组分和肾癌 Fuhrman 分级相关性的 Logistic 回归分析

项目	分级		OR	P 值
	I、II	III、IV		
BMI			0.892(0.389~2.046)	0.787
是	98	56		
否	372	142		
高血压			0.521(0.219~1.238)	0.140
是	101	58		
否	369	140		
血糖异常			6.406(3.683~11.142)	<0.01
是	71	79		
否	399	119		
血脂异常			2.235(1.526~3.271)	<0.01
是	104	74		
否	366	124		

3 讨论

肾癌是泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,其发病机制尚不清楚。Haggstrom 等^[8]在 2013 年发表的流行病学研究证明肾癌的发病和多种代谢因素相关,包括 BMI 指数、高血压、血糖异常、血脂异常等。推测肾癌可能是一种代谢相关性疾病。代谢综合征(MS)是以肥胖、高血压、血脂紊乱、糖尿病或糖耐量异常以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为主要临床表现的一组症候群。近年来,随着人们生活水平的提高和生活习惯的改变,代谢综合征的发病逐年升高,目前已经成为卫生医疗方面的世界性的公共问题。Godley 等^[10]研究表明代谢综合征与多种疾病的发生、发展有关,是多种疾病发生的一个重要危险因素。同时,值得注意的是近年来研究发现代谢综合征和肿瘤的发生、发展相关,Esposito 等^[11]通过 META 分析证明了代谢综合征的出现增加了结肠癌、胰腺癌和肝癌的发病风险。并且,在膀胱癌和前列腺癌方面,学者们证明

了代谢综合征不但增加了肿瘤的发病风险,而且和肿瘤的恶性程度相关,提示了代谢综合征和术后的高风险复发和不良的预后相关^[12~14]。在肾恶性肿瘤方面,Bulut 等^[15]在 2014 年发表的研究证明了代谢综合征可以增加肾癌的发病风险,证明了代谢综合征和肾癌发生存在相关性。而代谢综合征是否和肾癌的恶性程度相关,值得进一步研究。

本研究通过回顾性分析在 2013 年 1 月~2016 年 1 月期间我院收治的肾癌患者的临床资料,通过统计学的方法分析肾癌及肾癌伴代谢综合征人群中 Fuhrman 分级的差异,从而分析代谢综合征和肾癌恶性程度存在相关性。并且进一步通过 Logistic 回归分析代谢综合征各组分对于肾癌 Fuhrman 高分级的发生的风险。通过表 2、表 3 的结果我们可以得出在肾癌患者中出现代谢综合征和 Fuhrman 分级存在相关性,伴有代谢综合征的肾癌患者出现高 Fuhrman 分级的风险明显高于不伴有代谢综合征的肾癌患者。这些结果证明了代谢综合征可能预示了更高的肾癌恶性分级。

本次研究采纳的代谢综合征的诊断标准是引用中华医学内分泌病学分会于 2004 年提出的标准,更符合中国人群的特点。诊断标准主要包括血糖异常、BMI≥250 kg/m²,高血压和血脂异常几项指标。通过表 3 中的 Logistic 回归分析,我们发现代谢综合征中的血糖异常和血脂异常和肾癌的恶性程度高度相关。IGF-1 被认为可能是联系血糖异常和肿瘤进展的基础分子。IGF-1 可促进细胞增殖和抑制凋亡,最终导致肿瘤进展^[14]。在流行病研究方面,学者证明了 IGF-1 和前列腺癌、肝癌、肺癌和结肠癌患者的进展和死亡相关^[15]。IGF-1 和肾癌的关系也在体外实验中得到了明确的证实^[16]。以上研究证明血糖异常和肾癌的发生、发展相关,并且 IGF-1 是可能相关的分子基础。

血脂异常是代谢综合征另一个重要的组分。有很多研究已经证明血脂异常和癌症的致癌相关,如血甘油三酯升高可导致食管癌和结肠癌的风险升高^[17,18],血胆固醇升高可导致直肠癌、前列腺癌的风险升高^[19,20],低水平的低密度脂蛋白和乳腺癌、肺癌、非霍奇金淋巴瘤相关^[21~23]。Horiguchi 等人证明氟伐他汀在体外对肾癌的生长、侵袭、血管生成和转移具有明显的抑制作用,从而对于血脂异常和肾癌的发生、发展提供了间接的证据支持^[24]。

代谢综合征和肾癌的发生、发展的潜在机制是非常复杂的,涉及到多方面的病理生理过程,包括胰岛素抵抗、炎症作用、血管形成、细胞基质相互作用等方面。综合来说,代谢综合征和肾癌之间的作用是一个涉及到各种各样的细胞因子和信号通路的复杂的调节网络^[25],值得进一步开展基础研究

进行机制的阐述。

综上所述,代谢综合征是包括肥胖,血糖、血脂异常,高血压等在内的多因素疾病,并且和肿瘤的发生、发展存在相关性。我们的研究证明了肾癌伴代谢综合征组患者的恶性程度分级明显较单纯肾癌组的患者高,差异有统计学意义。因此,预防和治疗代谢综合征是非常有意义的,同时对于临床上遇到的肾癌伴有代谢综合征的患者,可能预示了更高的恶性分级及不良的预后,需要我们医生更加规范的进行监测和治疗,尽早采取措施以防止术后的复发、转移等风险。

[参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7—30.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115—132.
- 3 Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012[J]. JAMA, 2015, 313(19): 1973—1974.
- 4 Wu Q, Chen G, Wu W M, et al. Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocarcinoma: a case-control study in China[J]. Digestion, 2012, 86(4): 294—301.
- 5 Lindkvist B, Almquist M, Bjorge T, et al. Prospective cohort study of metabolic risk factors and gastric adenocarcinoma risk in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can)[J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(1): 107—116.
- 6 Forootan M, Tabatabaefar M, Yahyaei M, et al. Metabolic syndrome and colorectal cancer: a cross-sectional survey[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(10): 4999—5002.
- 7 Haggstrom C, Stocks T, Rapp K, et al. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can)[J]. Int J Cancer, 2011, 128(8): 1890—1898.
- 8 Haggstrom C, Rapp K, Stocks T, et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57475.
- 9 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156—161.
- 10 Godley P A, Stinchcombe T E. Renal cell carcinoma. [J]. Curr Opin Oncol, 1999, 11(3): 213—217.
- 11 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.
- 12 Ozbek E, Otunctemur A, Dursun M, et al. The metabolic syndrome is associated with more aggressive prostate cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(9): 4029—4032.
- 13 Cicione A, De Nunzio C, Tubaro A, et al. Metabolic syndrome diagnosis and widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia significantly increase prostate cancer risk: results from a multicenter biopsy study [J]. BMC Cancer, 2015, 16(1): 59.
- 14 Ozbek E, Otunctemur A, Dursun M, et al. Association between the metabolic syndrome and high tumor grade and stage of primary urothelial cell carcinoma of the bladder[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3): 1447—1451.
- 15 Bulut S, Aktas B K, Erkmen A E, et al. Metabolic syndrome prevalence in renal cell cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(18): 7925—7928.
- 16 Cardillo T M, Trisal P, Arrojo R, et al. Targeting both IGF-1R and mTOR synergistically inhibits growth of renal cell carcinoma in vitro[J]. BMC Cancer, 2013, 13:170.
- 17 Wulaningsih W, Garmo H, Holmberg L, et al. Serum Lipids and the Risk of Gastrointestinal Malignancies in the Swedish AMORIS Study[J]. J Cancer Epidemiol, 2012, 2012: 792034.
- 18 Inoue M, Noda M, Kurahashi N, et al. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan[J]. Eur J Cancer Prev, 2009, 18(3): 240—247.
- 19 Magura L, Blanchard R, Hope B, et al. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study[J]. Cancer Causes Control, 2008, 19(10): 1259—1266.
- 20 Magura L, Blanchard R, Hope B, et al. Hypercholesterolemia and prostate cancer: a hospital-based case-control study[J]. Cancer Causes Control, 2008, 19(10): 1259—1266.
- 21 Pothiwala P, Jain S K, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7(4): 279—288.
- 22 Kucharska-Newton A M, Rosamond W D, Mink P J, et al. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study[J]. Ann Epidemiol, 2008, 18(9): 671—677.
- 23 Lim U, Gayles T, Katki H A, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk of non-hodgkin lymphoma[J]. Cancer Res, 2007, 67(11): 5569—5574.
- 24 Horiguchi A, Ito K, Sumitomo M, et al. Decreased serum adiponectin levels in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(2): 106—111.
- 25 Zhang G M, Zhu Y, Ye D W. Metabolic syndrome and renal cell carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 236.11