

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.019

糖尿病对乳腺癌患者预后影响的 Meta 分析

蒋笑晨 刘润奇 虞蕾楠 刘民锋 郭昭泽 董建宇 叶长生[△]

(南方医科大学南方医院乳腺科 广东 广州 510515)

摘要 目的:评价中国地区糖尿病对乳腺癌患者预后的影响,为临床工作提供依据。**方法:**检索万方、中国知网、维普、Medline、Pubmed、Embase 数据库有关糖尿病对乳腺癌患者预后影响的文章,收集数据,进行 meta 分析,以合并 OR 值作为效应指标。**结果:**meta 分析共纳入 11 篇文献,总共有 28589 个病例;合并糖尿病对乳腺癌患者 5 年无病生存率有影响 [OR=2.48,95%CI (1.81~3.40); $I^2=0\%$, $P(Q)=0.42$];合并糖尿病对乳腺癌患者 5 年总生存率有影响 [OR=2.40,95%CI (1.75~3.29); $I^2=81.67\%$, $P(Q)<0.01$]。**结论:**糖尿病对乳腺癌患者预后有影响,造成生存率降低。

关键词:糖尿病;乳腺癌;生存率;Meta

中图分类号:R587.1;R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1479-04

Impact of Diabetes on the Prognosis of Breast Cancer: a Meta Analysis

JIANG Xiao-chen, LIU Run-qi, YU Lei-nan, LIU Min-feng, GUO Zhao-ze, DONG Jian-yu, YE Chang-sheng[△]

(Department of Galactophore, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the impact of diabetes on prognosis of breast cancer patients in China so as to provide the basis for clinical work. **Methods:** Articles on the influence of diabetes on the prognosis of breast cancer patients were searched in Wanfang, CNKI, VIP, Medline, Pubmed and Embase databases. Data were collected for meta-analysis and merger OR value was used as the index. **Results:** The meta-analysis included 11 studies, a total of 28,589 cases; Diabetes can influence the 5-year disease-free survival in patients with breast cancer [OR = 2.48, 95% CI (1.81 ~ 3.40); $I^2 = 0\%$, $P(Q) = 0.42$]; Five-year total survival of patients with breast cancer was also influenced by diabetes [OR = 2.40, 95% CI (1.75 ~ 3.29); $I^2 = 81.67\%$, $P(Q) < 0.01$]. **Conclusion:** Diabetes resulted in reduced survival and exerted impact on the prognosis of breast cancer patients.

Key words: Diabetes; Breast cancer; Survival; Meta

Chinese Library Classification(CLC): R587.1; R737.9 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)08-1479-04

前言

我国糖尿病患病率达 9.7%,带来了巨大的经济和卫生负担^[1]。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈现不断上升的趋势,已居女性恶性肿瘤第一、第二顺位^[2]。糖尿病和恶性肿瘤的相关性受到越来越多的科研人员和临床医生的研究与关注,有研究发现,糖尿病可能是乳腺癌发病的危险因素^[3],也有研究表明,合并糖尿病会使患者乳腺癌复发的风险升高并影响其预后生存时间^[4]。为综合评价中国地区糖尿病对乳腺癌患者预后的影响,本研究收集国内外有关的糖尿病对乳腺癌患者预后影响的研究进行 meta 分析。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献选择标准

文献纳入标准:①研究对象为经病理确诊的乳腺癌患者;②诊断为糖尿病:由至少二级以上的医院确诊,医师询问病史、

用药史及血糖监测情况,参照世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准(2010版);③病例对照研究;④有充分的数据可以计算 OR 值(比值比);⑤在国内外专业杂志上公开发表的文献。文献排除标准:①统计方法有误;②试验设计有误;③未设对照组;④ meta 分析或综述性文献。

1.2 文献检索和筛选

检索万方、中国知网、维普、Medline、Pubmed、Embase 数据库有关糖尿病对乳腺癌患者预后影响的文章。检索关键词:糖尿病、乳腺癌、乳腺肿瘤、预后。文献筛选由两名研究者独立进行,步骤如下:①剔除重复文献;②阅读文献题目和摘要剔除明显不相关的文献;③阅读全文,筛选符合选择标准的文献。

1.3 提取数据

由两名研究者独立完成,提取文献如下信息:作者、发表年份、样本量、病例来源、各组病例数、结局指标。Meta 分析所需的数据:5 年无病生存患者数、5 年总生存患者数、病例总数。

1.4 统计学分析

采用 R Version 3.0.2 (R Core Team 2013) 软件 metafor (Viechtbauer 2010)包进行分析。计算粗 OR 值用于 meta 分析,异质性检验 $P < 0.10$ 或者 $I^2 > 50\%$ 时使用随机效应模型(DerSimonian-Laird models),否则使用固定效应模型(Mantel-Haenszel method),meta 分析结果绘制森林图。采用漏斗图评价发表偏

作者简介:蒋笑晨(1987-),女,博士研究生,从事乳腺外科的方面的研究,E-mail:jiangxiaochen553@126.com

△通讯作者:叶长生(1964-),男,硕士,主任医师,从事乳腺外科的方面的研究

(收稿日期:2014-08-03 接受日期:2014-08-28)

倚。

2 结果

2.1 文献检索情况

检索万方、中国知网、维普、Medline、Pubmed、Embase 数据库后共获得文献 1283 篇,经过 2 名研究人员的独立筛选,最终获得 11 篇^[5-15]用于评价糖尿病对乳腺癌患者预后影响的文献。选择流程图见图 1。

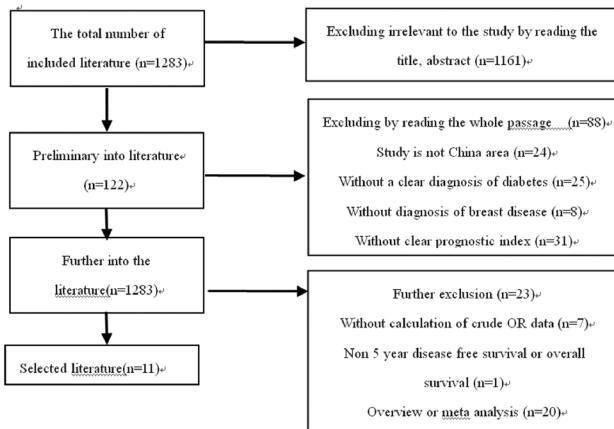


图 1 文献纳入流程图

Fig. 1 Flow chart of the included literature

2.2 纳入研究的特征

纳入的 11 个研究总共有 28589 个病例, 研究设计类型均

为病例对照研究。其中报告了 5 年无病生存率的文献有 7 个, 报告了 5 年总生存率的文献有 10 个。见表 1。

2.3 Meta 分析结果

(1)5 年无病生存率 meta 分析:共纳入 7 篇文献,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.42$, 认为研究间不存在异质性,采用固定效应模型进行 meta 分析,认为合并糖尿病对乳腺癌患者 5 年无病生存率有影响 $[OR=2.48, 95\%CI(1.81\sim3.40), P<0.01]$, 见图 2。(2) 5 年总生存率 meta 分析:共纳入 7 篇文献,异质性检验 $I^2=81.67\%$, $P<0.01$, 认为研究间存在异质性,采用随机效应模型进行 meta 分析,认为合并糖尿病对乳腺癌患者 5 年总生存率有影响 $[OR=2.40, 95\%CI(1.75\sim3.29), P<0.01]$, 见图 3。(3)发表偏倚:采用漏斗图对糖尿病对乳腺癌患者 5 年无病生存率及 5 年总生存率影响 meta 结果的发表偏倚进行评价,结果显示,发表偏倚均较小,见图 4、图 5。

3 讨论

我国糖尿病患病率达 9.7%, 乳腺癌发病率的增长速度高出发达国家 1~2 个百分点^[16]。大量的流行病学研究表明,2 型糖尿病与乳腺癌密切相关,糖尿病可能是增加乳腺癌患病危险的因素,其会增加乳腺癌的复发和死亡风险,其原因可能为:高血糖、改变内源性激素、刺激胰岛素信号传导通路使其发生胰岛素抵抗、刺激胰岛素样生长因子信号^[17]。高血糖是糖尿病患者最典型的特征,机体长期与过度的血糖增高会造成毛细血管基膜增厚通透性降低,有氧代谢过程受阻,无氧酵解加强,有氧糖

表 1 纳入研究的特征

Table 1 Characteristics of included studies

年份 Time	作者 Author	设计类型 The design type	病例来源 Source of case	合并组 Combined group	单纯组 Pure group	结局指标 Outcome indicators
2009	贺春钰 ^[5]	病例对照	新疆	30	30	5 年无病生存、5 年总生存
	He Chun-yu ^[5]	Case-control	Xinjiang			5-year disease-free survival, 5-year total survival
2010	虞贞凤 ^[6]	病例对照	上海	126	334	5 年无病生存、5 年总生存
	Yu Zhenfeng ^[6]	Case-control	Shanghai			5-year disease-free survival, 5-year total survival
2011	葛菲 ^[7]	病例对照	云南	30	30	5 年无病生存、5 年总生存
	Ge Fei ^[7]	Case-control	Yunna			5-year disease-free survival, 5-year total survival
2011	李志华 ^[8]	病例对照	江西	101	197	5 年无病生存、5 年总生存
	Li Zhi-hua ^[8]	Case-control	Jiangxi			5-year disease-free survival, 5-year total survival
2011	曹立芬 ^[9]	病例对照	湖南	73	146	5 年无病生存
	Cao Li-fen ^[9]	Case-control	Hunan			5-year disease-free survival
2012	褚美珍 ^[10]	病例对照	浙江	59	118	5 年无病生存、5 年总生存
	Zhu Mei-zhen ^[10]	Case-control	Zhejiang			5-year disease-free survival, 5-year total survival
2012	Chen WW ^[11]	病例对照	台湾	341	4049	5 年总生存
		Case-control	Taiwan			5-year disease-free survival
2013	Hou GF ^[12]	病例对照	中国	1205	10056	5 年总生存
		Case-control	China			5-year disease-free survival
2013	孙蓓 ^[13]	病例对照	中国	479	3392	5 年总生存
	Sun Pei ^[13]	Case-control	China			5-year disease-free survival
2013	智亮辉 ^[14]	病例对照	石家庄	49	87	5 年无病生存、5 年总生存
	Zhi Liang-hui ^[14]	Case-control	Shijiazhuang			5-year disease-free survival, 5-year total survival
2014	Xiao YT ^[15]	病例对照	中国	749	6908	5 年总生存
		Case-control	China			5-year disease-free survival

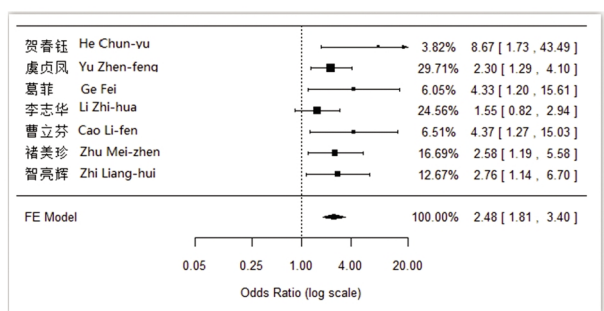


图2 5年无病生存率的影响的 meta 分析森林图

Fig. 2 A meta analysis of forest map of impact of diabetes on 5-year disease-free survival rate

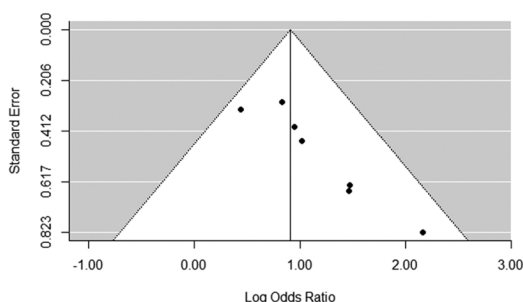


图4 5年无病生存率的影响的 meta 分析漏斗图

Fig. 4 A meta analysis of the funnel plot of impact of diabetes on 5-years disease-free survival rate

代谢被无氧糖酵解所替代,促进肿瘤细胞的生长,因为肿瘤细胞的生长是无氧糖酵解的过程。胰岛素抵抗是糖尿病另一个重要特征,其始终贯穿2型糖尿病发生与发展的全过程。胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症直接导致游离的胰岛素样生长因子(IGFs)增多,由于IGFs在乳腺癌中具有较高的活性,在细胞的能量调节及生长过程中发挥着重要的作用。IGF-1亚型具有较强的有丝分裂原性及抗凋亡活性,可以促进肿瘤细胞分化生长;而IGF-II有促肿瘤血管生成,促胚胎生长发育,促进有丝分裂,刺激细胞增殖与分化抑制细胞凋亡等生物学作用^[18-20]。

本次研究结果发现,合并糖尿病对乳腺癌患者5年无病生存率有影响 [OR=2.48, 95%CI (1.81~3.40); $I^2=0\%$, $P(Q)=0.42$]; 合并糖尿病对乳腺癌患者5年无病生存率有影响 [OR=2.40, 95%CI (1.75~3.29); $I^2=81.67\%$, $P(Q)<0.01$]。该结果提示,糖尿病对乳腺癌患者预后有影响,造成生存率降低。本研究可能存在的局限性:①糖尿病未进行分型;②乳腺癌未按病理类型、组织特点等分型;③只有已发表的文献才纳入研究中,因此可能存在发表偏倚;④因文献未提供详细的数据,未进行亚组分析;⑤因文献未提供详细的资料,未进行回归分析。即使有上述局限性,因本研究合并后具有样本量大的特点,所得结论可信度仍较高。

综上所述,2型糖尿病可能是乳腺癌的一个潜在不良预后因素,会导致乳腺癌患者生存率降低,因此应加强乳腺癌合并糖尿病患者术后随访,以便尽早发现肿瘤复发相关事件。

参考文献(References)

- [1] 张霞.冠心病合并糖尿病血液相关指标的分析[J].辽宁医学院学报, 2013, 34(5): 26-27

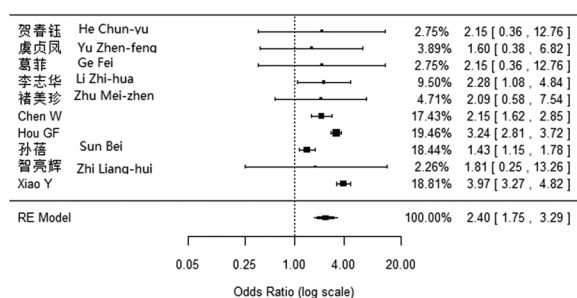


图3 5年总生存率的影响的 meta 分析森林图

Fig. 3 A meta analysis of forest map of impact of diabetes on 5-year total survival rate

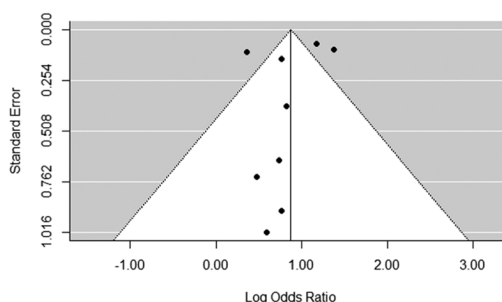


图5 5年总生存率的影响的 meta 分析漏斗图

Fig. 5 A meta analysis of the funnel plot of impact of diabetes on 5-years total survival rate

Zhang Xia. Analysis of blood related indexes of coronary heart disease complicated with diabetes mellitus [J]. Journal of Liaoning Medical University, 2013, 34(5): 26-27

- [2] 杨丽,墙华,郭卫东,等.线粒体 DNA np16519 和 D310 区多态性与乳腺癌遗传易感性研究[J].宁夏医科大学学报, 2013, 35(10): 1087-1090
- [3] 王海燕,权毅.糖尿病与乳腺癌[J].西南军医, 2013, (3): 281-284
- [4] 刘光,穆维新,袁洪恩,等.糖尿病与乳腺癌关系的研究进展[J].河北医药, 2012, 34(24): 3792-3794
- [5] 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
- [6] 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

- [7] 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, 08(3): 23-24, 29
Ge Fei, Chen Wen-lin, Hua Zhi-peng, et al. Clinical evaluation of prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese herald of Medicine, 2011, 08(3): 23-24, 29
- [8] 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, 05(10): 2829-2834
Li Zhi-hua, Luo Yong-hui, Gong Yu, et al. Analysis of clinical characteristics and molecular phenotype in breast cancer patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of clinicians (electronic version), 2011, 05(10): 2829-2834
- [9] 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
Cao Li-fen. Analysis of the relationship between type 2 diabetes and clinicopathological features and prognosis of breast cancer [D]. Hunan: Middle and Southern University, 2011: 1-37
- [10] 褚美珍, 陆翔, 陈彩萍. 2 型糖尿病对乳腺癌患者预后的影响 [J]. 浙江实用医学, 2012, 17(4): 265-266, 269
Chu Mei-zhen, Lu Xiang, Chen Cai-ping. Effect of type 2 diabetes on the prognosis of patients with breast cancer [J]. Zhejiang Practical Medicine, 2012, 17(4): 265-266, 269
- [11] Chen W W, Shao Y Y, Shau W Y, et al. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia [J]. Oncologist, 2012, 17(4): 485-491
- [12] Hou G, Zhang S, Zhang X, et al. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(3): 807-816
- [13] 孙蓓, 侯国芳, 张霄蓓, 等. Luminal B 型乳腺癌合并糖尿病患者临床病理特征及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, (17): 1042-1046
Sun Bei, Hou Guo-fang, Zhang Xiao-bei, et al. Analysis of the clinical pathological characteristics and prognosis of Luminal B breast cancer patients with diabetes [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, (17): 1042-1046
- [14] 智亮辉, 王少文, 易小龙, 等. 乳腺癌合并 2 型糖尿病患者的临床病理特征及预后影响因素分析 [J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(11): 56-58
Zhi Liang-hui, Wang Shao-wen, Yi Xiao-long, et al. Analysis on the clinical pathological features and factors affecting of prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus in breast cancer patients [J]. Journal of Medicine, 2013, 25(11): 56-58
- [15] Xiao Y, Zhang S, Hou G, et al. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of diabetic women with luminal subtype breast cancer [J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 2035-2045
- [16] 汲广岩, 帅磊渊, 王子卫. 乳腺癌和糖尿病关系的探讨 [J]. 成都医学院学报, 2013, 8(3): 352-354
Ji Guang-yan, Shuai Lei-yuan, Wang Zi-wei. Study on the relationship between breast cancer and diabetes [J]. Journal of Chengdu Medical College, 2013, 8(3): 352-354
- [17] 张娇, 崔文静, 马祥敏, 等. 糖尿病与乳腺癌相关性研究进展 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2012, 06(5): 343-345
Zhang Jiao, Cui Wen-jing, Ma Xiang-min, et al. Progress in the study of the correlation between diabetes and breast cancer [J]. Chinese Journal of endocrine surgery, 2012, 06(5): 343-345
- [18] 罗荔, 李晓岚, 王敏哲. "双 C" 方案在 2 型糖尿病合并乳腺癌患者化疗期间血糖控制中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 3049-3050
Luo Li, Li Xiao-lan, Wang Min-zhe. Application of "double C" scheme in the control of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus patients during chemotherapy of breast cancer [J]. China Journal of Gerontology, 2012, 32(14): 3049-3050
- [19] 刘朝俊, 李军涛, 刘慧. 2 型糖尿病与乳腺癌关系的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(12): 958-962
Li Chao-jun, Li Jun-tao, Liu Hui. Progress in research on the relationship between type 2 diabetes and breast cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, 20(12): 958-962
- [20] 马牧原, 赵景波, 李莹, 等. II 型糖尿病与乳腺癌关系病例对照研究 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(4): 509-511
Ma Mu-yuan, Zhao Jing-bo, Li Ying, et al. Control study of the relationship between diabetes and breast cancer cases [J]. Chinese Journal of Public Health, 2013, 29(4): 509-511

(上接第 1572 页)

- [17] Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, et al. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2012, 55(6): 1738-1745
- [18] Mahady S, Webster A, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis a systematic review and meta analysis [J]. Hepatol, 2011, 55: 1383-1390
- [19] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 (2010 年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 163-170
Chinese Medical Association Hepatology fatty liver and alcoholic liver disease study group. Non-alcoholic fatty liver disease treatment guidelines (2010 Revision) [J]. Hepatology, 2010, 18: 163-170
- [20] 肖霞, 吴剑. 多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的临床观察 [J]. 四川医学, 2012, 33(4): 674-675
Xiao Xia, Wu Jian. Clinical observation of Polyene phosphatidyl choline joint dimethyl phthalate double muscle treatment of nonalcoholic fatty liver [J]. Sichuan Medical, 2012, 33(4): 674-675
- [21] 杨锡梅, 卜凡叶, 王景坤, 等. 多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的体会 [J]. 医学信, 2011, 24(2): 715-716
Yang Xi-mei, Piao Fan-ye, Wang Jing-kun, et al. The experience of polyene phosphatidyl choline treatment of fatty liver phthalocyanine [J]. Medical Letter, 2011, 24(2): 715-716
- [22] Simpson E, Jones M, Clyne C. Lessons from the ArKO mouse [M]. Switzerland: Birkhäuser Verlag, 2006: 139-155
- [23] Vandenput L, Mellstrom D, Lorentzon M, et al. Androgens and glucuronidated androgen metabolites are associated with metabolic risk factors in men [J]. Clin. Endocrinol. Metab, 2007, 92: 4130-4137
- [24] Zhang Hua, Liu Yuan-wu, Wang Li, et al. Differential effects of estrogen/androgen on the prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the male rat [J]. Lipid Res, 2013, 54: 345-357