

代谢综合征和肾细胞癌的相关性研究

李 慧¹, 王弘恺², 顾伟杰², 瞿元元², 张海梁², 施国海², 朱 耀²

1. 第二军医大学附属长海医院内分泌科, 上海 200433;
2. 复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)的发生、发展有何联系尚无相关研究。本研究拟探究MS与RCC发生率及恶性程度的相关性。方法: 入组398例RCC患者(透明细胞癌350例, XP11.2易位RCC 5例, 乳头状RCC 16例, 嫌色细胞癌27例)。160名健康体检者及32例良性肾肿瘤患者(血管平滑肌脂肪瘤21例, 嗜酸细胞腺瘤8例, 后肾腺瘤3例)作为对照组, 计算不同人群MS的患病率, 比较MS对RCC发生率及恶性程度的影响。结果: 透明细胞癌患者相对于正常人群血压、体质指数(body mass index, BMI)和腰围的差异有统计学意义($P<0.05$)。透明细胞癌的患者同时发生MS的概率为48%、乳头状细胞癌为33%、嫌色细胞癌为26%、XP11.2易位RCC为0%、血管平滑肌脂肪瘤为17%, 而正常体检者发生MS的概率为25%。该研究人群中, MS患者同时患透明细胞癌的概率远高于非MS的患者, 而这种差异并未在其他恶性肿瘤中明确体现。病理级别较高的透明细胞癌患者MS发生率较低。结论: MS患者更易发生RCC尤其是肾透明细胞癌。高Furhman分级的患者合并MS的可能性下降, 提示对于高分级的患者, RCC的发生可能与代谢性因素无关。

[关键词] 代谢综合征; 肾细胞癌; 肾癌发生率; 病理分级

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.10.011

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)10-0870-05

The association between metabolic syndrome and renal cell carcinoma LI Hui¹, WANG Hongkai¹, GU Weijie², QU Yuanyuan², ZHANG Hailiang², SHI Guohai², ZHU Yao² (1.Department of Endocrinology, the Second Military Medical University Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 2.Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHU Yao E-mail: mailzhuyao@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** The association between metabolic syndrome (MS) and renal cell carcinoma (RCC) is still unknown. The aim of this study was to elucidate how MS correlates with the prevalence and malignancy of RCC. **Methods:** This study enrolled 398 RCC patients (350 clear cell RCC patients, 5 XP11.2 translocation RCC patients, 16 papillary RCC patients and 27 chromophobe RCC patients), 160 normal persons, and 32 benign renal tumor patients. The metabolic status of the patients was assessed, and the link between MS and the prevalence or malignancy of RCC was calculated. **Results:** Clear cell RCC patients had significantly higher rates of hypertension, higher body mass index (BMI) and longer waist circumference. Forty-eight percent clear cell RCC patients had MS, while the number was 33% for papillary RCC, 26% for chromophobe RCC, 0% for XP11.2, 17% for AML, and 25% for normal people. MS patients had significant higher rates of having clear cell RCC than no-MS patients, however this kind of difference was not seen in other types of RCC. Clear cell RCC patients with higher Furhman grade had lower rates of MS. **Conclusion:** Patients with MS are more likely to develop clear cell RCC. Patients with high Furhman grade tumors have low MS rates, indicating that high grade tumor may have other originating mechanisms other than metabolic disorders.

[Key words] Metabolic syndrome; Renal cell carcinoma; Cancer prevalence; Furhman grade

2015年,我国肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)发病率已达到6.8/10万^[1],占所有成人恶性肿瘤的3%~4%,已成为我国第3大最常见泌尿系统恶性肿瘤。已有文献指出,RCC可能与一些代谢性或内分泌疾病相关,如肥胖^[2]、糖尿病^[3]和高血压^[4],而这些危险因素正是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的一部分。MS是人体代谢紊乱的病理状态,既往认为它是心脑血管疾病和糖尿病的重要危险因素之一,其核心机制是胰岛素抵抗。本研究旨在探讨MS与RCC的发生、发展的相关性。

1 资料和方法

1.1 患者资料

2014年—2016年于复旦大学附属肿瘤医院共入组398例行RCC根治术或肾部分切除术的局限性RCC患者。病理类型包括透明细胞癌350例、XP11.2易位RCC 5例、乳头状RCC 16例和嫌色细胞癌27例。另外,入组性别配对的160名在长海医院接受体检的正常体检者(年度体检,项目包括血常规、肝肾功能、胸部X线和腹部B超检查)及32例良性肾脏肿瘤患者(血管平滑肌脂肪瘤21例,嗜酸细胞腺瘤8例,后肾腺瘤3例)作为对照组。RCC组男性240例,女性158例。对照组男性106名,女性84名。RCC组平均年龄54.6岁,对照组平均年龄53.9岁。对于恶性肿瘤患者,记录肿瘤的Furhman分级(FG)。

1.2 临床资料采集

本研究使用联合国糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)标准与亚洲人群个体情况的方法,采用符合我国人群的MS定义^[5],具有腹型肥胖(男性腰围大于等于90 cm,女性腰围大于等于80 cm),加上以下标准的两项或两项以上即为MS:①三酰甘油大于等于1.7 mmol/L或在服用降低三酰甘油的药物;②男性高密度脂蛋白小于1.04 mmol/L,女性小于1.3 mmol/L;③血压大于等于130/85 mmHg或在服用降压药;④空腹血糖大于等于5.6 mmol/L或已经确诊为2型糖尿病,进一步计算MS的患病率。按照WHO的体质指数(body mass index, BMI)大于等于25 kg/m²为超重。

1.3 统计学处理

计算RCC组及对照组MS的患病率。比较MS对RCC发生率的影响,比较MS在恶性肿瘤不同级别的差异。使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

研究对象的一般特征如表1所示。透明细胞癌患者相对于对照组血压、BMI和腰围的差异有统计学意义($P<0.05$)。透明细胞癌患者较对照组更容易出现肥胖及高血压。

表1 研究对象按病理类型分组后的一般特征

Tab. 1 Basic characteristics of the patients

Research object	<i>n</i>	Age/year	Hypertension/%	BMI	Waistline	Triglyceride	High-density lipoprotein	Fasting blood glucose
Clear cell RCC	350	55.4	56	24.7±3.2	91.2±9.6	1.7±1.2	1.3±0.3	5.9±1.3
Papillary RCC	16	58.6	43	22.9±3.9	98±65	1.7±1.1	1.4±0.4	6.7±3.8
Chromophobe RCC	27	48.8	52	23.6±2.8	84.1±13.4	1.2±0.5	1.3±0.3	5.8±1.4
XP11.2 translocation RCC	5	35.6	25	21.8±3.2	83.4±7.4	1.1±0.5	1.1±0.2	5.1±0.4
Angiomyolipoma	21	45.1	48	22.6±2.2	83.8±8.1	1.24±0.4	1.39±0.3	5.6±2.0
Metanephric adenoma	3	54.3	67	24.9±2.4	85.3±2.8	2.1±0.9	1.1±0.3	5.4±0.7
Oncocytic adenoma	8	51.7	67	22.9±4.1	87.8±9.5	1.3±0.8	1.3±0.4	6.7±3.1
Normal person	160	53.9	41	23.1±1.9	79±8.6	1.5±0.7	1.4±0.4	5.4±0.9
Total	590	54.1	54	24.2±3.1	90.1±14.3	1.6±1.1	1.3±0.3	5.9±1.5

($\bar{x}\pm s$)

2.2 不同肾脏肿瘤患者MS发生率以透明细胞癌最高

不同病理类型的肾脏肿瘤患者及对照组的MS发生率见图1。透明细胞癌的患者同时发生MS的概率为48%，乳头状细胞癌为33%，嫌色细胞癌为26%，XP11.2易位RCC为0%，血管平滑肌脂肪瘤为17%，后肾腺瘤及嗜酸细胞腺瘤超过60%，而正常体检者为25%。由结果可知，肾透明细胞癌患者往往伴有MS，而其他类型的肾恶性肿瘤同时具有MS的概率与对照组类似。本研究结果中的后肾腺瘤及嗜酸细胞腺瘤的患者伴发MS得概率较高，然而由于这两种肿瘤病例数较少，因此尚不能明确这两种肿瘤与代谢性疾病的关系。

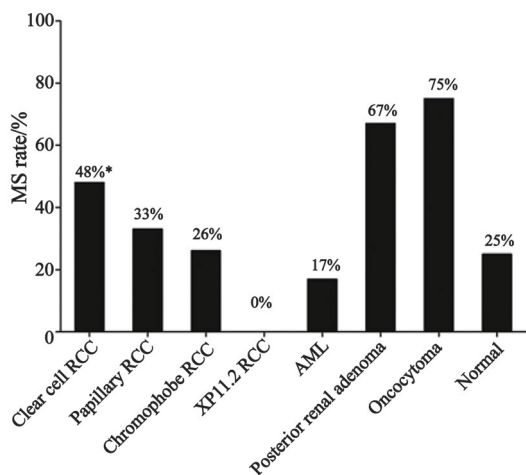


图1 不同病理类型的肾脏肿瘤患者以及正常人群的MS的发生率

Fig. 1 The incidence of MS of kidney tumor patients and normal people

2.3 MS患者肾透明细胞癌的发生率较非MS患者高

本研究所用人群中，MS患者为透明细胞癌的相对概率为57%，远高于非MS的38%。MS患者也有更高的乳头状细胞癌相对发生率，但差异无统计学意义($P > 0.05$, 图2)。

2.4 病理级别较高的患者MS发生率较低

透明细胞癌患者Furhman分级与MS发生率的关系见图3。Furhman分级1级和2级的患者MS发生率为49%和52%，3级的患者为46%，而4级的患者为25%。

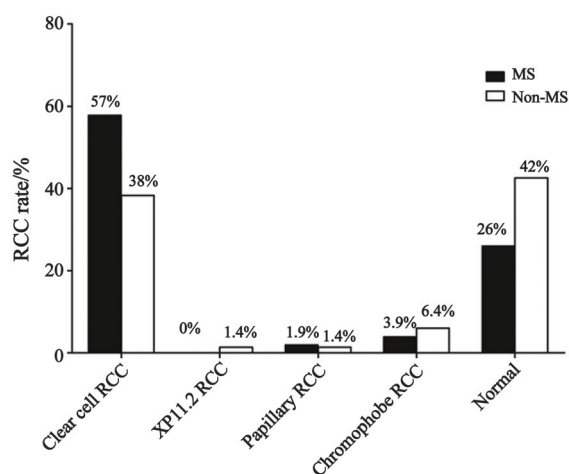


图2 MS患者各类型RCC的发生率

Fig. 2 The incidence of different subtypes of RCC in MS/non-MS patients

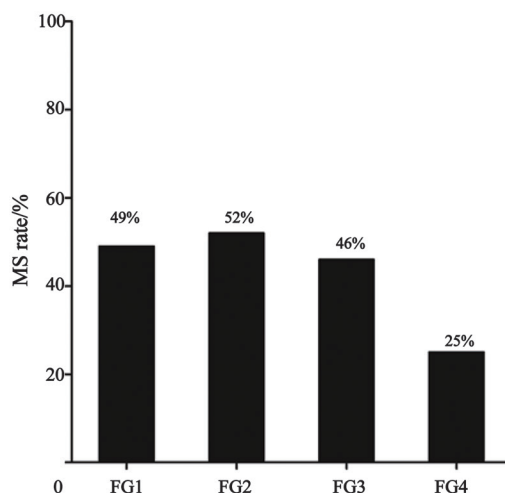


图3 透明细胞癌患者Furhman分级与MS发生率的关系

Fig. 3 The association between Furhman grade of clear cell RCC and MS

3 讨论

MS是一组复杂的代谢紊乱症候群，是导致糖尿病及心脑血管疾病的危险因素。据称MS的患者相对正常人具有2倍的粥样硬化性心血管疾病的风险以及5倍糖尿病的患病风险^[6]。在我国，MS年龄标准化后的发生率男性为10%，女性为23.3%，并且38%的男性和33%的女性至少拥有一种MS的组分。随着年龄的升高，MS的发

生率会逐渐升高到35%^[5]。有研究显示,过多的营养摄入及长期运动较少可能是发生该综合征的原因之一^[7-8]。一般而言,MS包括肥胖、高血压、糖代谢异常和脂质代谢异常4个因素。

本研究通过将不同病理类型的RCC患者与对照组进行比较,首先确证了透明细胞癌患者较对照人群(正常体检者及良性肿瘤患者)有更高的高血压发生率、BMI和更大的腹围。然后通过比较发现,不同病理类型的患者有不同的MS发生率,其中透明细胞癌的患者同时发生MS的概率为48%、乳头状细胞癌为33%、嫌色细胞癌为26%、XP11.2易位RCC为0%、血管平滑肌脂肪瘤为17%,而正常体检者患MS的概率为25%。另一方面,在本研究人群中,MS患者同时患透明细胞癌的概率为57%,远高于非MS的38%。而这种差异并未在其他恶性肿瘤中得到明确体现。并且发现随着透明细胞癌级别的升高,人群中合并MS的比例下降。这提示MS患者更易发生RCC尤其是肾透明细胞癌。有关Furhman分级的统计结果提示,随着RCC恶性程度的升高,RCC的发生原因可能发生了改变。对于高分级的患者,RCC的发生可能与代谢性因素无关。

肥胖是MS的重要组成部分,也是RCC的发病因素之一。有文献显示,BMI每上升5 kg/m²,男女性RCC的发生率就会分别上升1.24和1.34倍^[2]。此外,患者肥胖的情况特别是腹部脂肪的聚集能使肾透明细胞癌的发生率增加1.8倍^[9],同时RCC的级别会随腹部脂肪比例的升高而增加^[10]。肥胖是皮下脂肪及腹腔脂肪聚集后的病理表现,皮下脂肪细胞及腹腔脂肪细胞具有不同的内分泌功能、脂质代谢功能和对胰岛素的反应。肥胖作为MS的重要组成部分,其影响RCC发生、发展的机制有可能是通过脂肪细胞的旁分泌和内分泌导致的^[11]。例如,脂肪细胞能分泌多种脂肪因子,包括脂联素、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α 、血管内皮生长因子和纤溶酶原激活物抑制因子1等,进而参与局部炎症反应和血管生成。其中脂联素还与胰岛素抵抗、2

型糖尿病和动脉粥样硬化相关。据称,患者脂联素越低越容易患RCC^[12],而且RCC越大,更加容易转移^[13]。高血压也是MS的一部分,同时也是RCC的危险因素之一。有研究显示,在一项同时研究多种肿瘤与高血压相关性的研究中,RCC患者同时伴有高血压的概率达到46%,为所有癌种最高^[14]。此外,脂质代谢异常还有糖尿病均已被证明和RCC相关^[15]。这一系列证据都证明,RCC的发生、发展可能和体内环境的代谢异常相关。

本研究的目的是尝试将代谢性异常作为整体去看并观察其与RCC发生、发展的关系。一方面提示增加体力活动、提倡健康饮食和减少高能量食物摄入等在防止代谢性疾病发生的同时能降低RCC发生的可能,另一方面从内分泌或代谢途径寻找RCC发生、发展的可能机制。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] RENEHAN A G, TYSON M, EGGER M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J]. Lancet, 2008, 371(9612): 569-578.
- [3] HABIB S L, PRIHODA T J, LUNA M, et al. Diabetes and risk of renal cell carcinoma [J]. J Cancer, 2012, 3: 42-48. [Epub 2011, Dec 24]
- [4] COLT J S, SCHWARTZ K, GRAUBARD B I, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans [J]. Epidemiology, 2011, 22(6): 797-804.
- [5] 顾东风, REYNOLDS K, 杨文杰, 等. 中国成年人代谢综合征的患病率 [J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 181-186.
- [6] GRUNDY S M, CLEEMAN J I, DANIELS S R, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [J]. Circulation, 2005, 112(17): 2735-2752.
- [7] ALBERTI K G, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [J]. Circulation, 2009, 120(16): 1640-1645.

- [8] DE SOUSA S M, NORMAN R J. Metabolic syndrome, diet and exercise [J] . *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016. [Epub ahead of print] .
- [9] ZHU Y, WANG H K, ZHANG H L, et al. Visceral obesity and risk of high grade disease in clinical t1a renal cell carcinoma [J] . *J Urol*, 2013, 189(2): 447-453.
- [10] WANG H K, SONG X S, CHENG Y, et al. Visceral fat accumulation is associated with different pathological subtypes of renal cell carcinoma (RCC): a multicentre study in China [J] . *BJU Int*, 2014, 114(4): 496-502.
- [11] VOHL M C, SLADEK R, ROBITAILLE J, et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men [J] . *Obes Res*, 2004, 12(8): 1217-1222.
- [12] LIAO L M, WEINSTEIN S J, POLLAK M, et al. Prediagnostic circulating adipokine concentrations and risk of renal cell carcinoma in male smokers [J] . *Carcinogenesis*, 2013, 34(1): 109-112.
- [13] PINTHUS J H, KLEINMANN N, TISDALE B, et al. Lower plasma adiponectin levels are associated with larger tumor size and metastasis in clear-cell carcinoma of the kidney [J] . *Eur Urol*, 2008, 54(4): 866-873 [Epub 2013 Dec 16]
- [14] FRAEMAN K H, NORDSTROM B L, LUO W, et al. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study [J] . *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 379252.
- [15] ZHANG G M, ZHU Y, LUO L, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients with renal cell carcinoma: a case-control study in China [J] . *BJU Int*, 2014, 113(5b): E75-E81.

(收稿日期: 2016-04-13 修回日期: 2016-10-17)