

## · 临床研究 ·

## 乳腺相关生理及病理因素对妇女患乳腺癌的影响

聂建云 金丛国 唐一吟 陈文林 王茂华 郑凯

【摘要】 目的 研究乳腺相关生理及病理因素对妇女患乳腺癌的影响,为乳腺癌的防治提供依据。方法 采用病例对照研究方法,问卷调查 1997 年 1 月至 2007 年 4 月入院并经病理组织学确诊的女性乳腺癌生存病例 200 例及同时段年龄相近的非乳腺癌人群 200 例。利用 SPSS 10.0 的 logistic 回归模型进行数据录入和分析。结果 单因素和多因素分析筛选出有意义的生理及病理危险因素为体重指数(BMI)较大、绝经年龄大、乳腺增生、乳腺癌家族史;保护因子为月经持续天数长。结论 BMI 较大、绝经年龄大、乳腺增生、乳腺癌家族史可增加乳腺癌的患病风险;月经持续天数长可降低乳腺癌的发病风险。

【关键词】 乳腺癌; 危险因素; 病例对照研究

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Effects of breast-associated physiological and pathological factors on female breast cancer NIE Jianyun, JIN Cong-guo, TANG Yi-yin, CHEN Wen-lin, WANG Mao-hua, ZHENG Kai. Department of Breast Cancer, 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China

【Abstract】 Objective To study the effects of breast-associated physiological and pathological risk factors on female breast cancer in order to provide a basis for prevention and treatment of breast cancer. Methods A case control study was carried out. From January 1997 to April 2007, 200 female patients with breast cancer diagnosed by pathohistological examination and 200 non-breast cancer age-matched women were questioned. SPSS 10.0 was used to analyze the data. Results Univariate and multivariate logistic regression showed that greater body mass index (BMI), late menopause, hyperplasia of mammary glands and family history of breast cancer were positively related to breast cancer; long menstrual period was negatively related to breast cancer. Conclusions Greater BMI, late menopause, hyperplasia of mammary glands and family history of breast cancer are risk factors for breast cancer; long menstrual period is a protective factor.

【Key words】 Breast neoplasms; Risk factor; Case-control study

乳腺癌作为危害女性健康疾病之一,发病率呈逐年上升趋势,目前已跃居女性恶性肿瘤之首位。乳腺癌发病原因的研究成为了该领域研究的热点。本研究采用 1:1 配比病例对照研究,探讨乳腺相关生理及病理因素对妇女乳腺癌患病的影响,希望能为乳腺癌的病因研究及一级预防提供一定的依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

病例的选择:1997 年 1 月至 2007 年 4 月在云南省肿瘤医院确诊的女性原

发性乳腺癌患者 200 例。对照的选择:用成组病例对照研究方法选择对照 200 例。对照选取条件是:(1)同时期非乳腺癌人群(体检、乳腺癌患者的探友);(2)对照组各年龄段患者频数与病例组各年龄段患者频数相等。

## 1.2 研究方法

本研究选择云南省肿瘤医院作为调查现场。该医院属于三级甲等医院,接受来自省内各城市的乳腺癌患者,患者在地理分布、风俗习惯以及自然条件等方面分布较为广泛。本次研究中采用统一的调查问卷表对病例及对照的病历资料进行调查。调查表采用封闭式与开放式相结合的问题方式,以开放式问题为主,问题尽量精简、明确、定量化。调查表在设计过程中参考了以往调查表的内容及设计,并专门组织流行病学专家进行了讨论,经过预调查,最后经修改认为切实可行后方投入使用。调查员经过短期培训后分别入医院病案库及预案科收集资料。

## 1.3 统计学处理

本研究调查完成后,调查表资料经过 SPSS 软件进行数据编码录入,对病例组与对照组间可能的混杂因素进行检验。并对所有拟分析因素进行编码,应用 SPSS 软件对研究变量进行单因素非条件 logistic 回归分析,以筛选变量和探讨可疑危险因素对乳腺癌发病的影响。运用 logistic 回归模型进行多因素逐步回归分析时,要求各自变量彼此独立。为解决共线性,在做 logistic 回归分析时,以某一变量为基础,分别引入其他因素,从而达到分析的目的。

# 2 结果

## 2.1 调查人群的临床资料

完成病历资料收集后,对数据进行核查,剔除不符合要求的病例后录入。接受调查人群的相关生理及病理因素见表 1。

## 2.2 单因素分析

单因素 logistic 回归分析显示:在乳腺相关的生理及病理因素中, $P$  值小于 0.05 的危险因子为体重指数(BMI)值较大、绝经年龄大、流产次数多、乳腺增生、乳腺腺瘤、乳腺癌家族史; $P$  值小于 0.05 的保护因子为初次月经年龄大、月经持续天数长、哺乳月数多。其中优势比较大的为乳腺增生( $OR$  值 7.082)、乳腺癌家族史( $OR$  值 6.855)。而对怀孕次数、避孕药使用、乳腺囊肿等进行单因素分析未显示与乳腺癌发病的关联(表 2)。

表 1 接受调查人群的相关生理及病理因素资料

因 素	对照组	乳腺癌组	P 值
年龄			
平均年龄/岁	43.87	42.76	>0.05
小于 30 岁/例	3	2	>0.05
30~40 岁/例	33	31	>0.05
40~50 岁/例	99	104	>0.05
50~60 岁/例	34	32	>0.05
60~70 岁/例	28	27	>0.05
大于 70 岁/例	3	4	>0.05
体重指数	20.50	24.51	<0.05
初次月经年龄/岁	13.69	12.54	<0.05
月经持续天数/d	3.72	2.61	<0.05
绝经人数/例	93	88	>0.05
绝经年龄/岁	44.80	52.45	<0.05
哺乳时间/月	12.18	8.39	<0.05
怀孕次数/次	2.17	2.44	>0.05
流产次数/次	0.87	1.13	<0.05
避孕药使用/例	35	25	>0.05
乳腺增生/例	77	154	<0.05
乳腺腺瘤/例	17	35	<0.05
乳腺囊肿/例	55	59	>0.05
乳癌家族史/例	5	33	<0.05

表 2 乳腺相关生理及病理因素对妇女乳腺癌患病影响的单因素 logistic 分析

因 素	对照组(200 例)	乳腺癌组(200 例)	回归系数	P 值	优势比(OR 值)	OR 值 95% 可信区间
体重指数	20.50	24.51	0.173	0.000	1.189	1.134~1.246
初次月经年龄/岁	13.69	12.54	-0.449	0.000	0.638	0.557~0.731
月经持续天数/d	3.72	2.61	-0.898	0.000	0.407	0.323~0.517
绝经年龄/岁	44.80	52.45	0.166	0.002	1.181	1.061~1.314
哺乳时间/月	12.18	8.39	-0.090	0.000	0.914	0.885~0.945
怀孕次数/次	2.17	2.44	-0.045	0.411	0.956	0.858~1.065
流产次数/次	0.87	1.13	0.193	0.019	1.213	1.033~1.425
避孕药/例	35	25	-0.375	0.174	0.688	0.401~1.180
乳腺增生/例	77	154	1.958	0.000	7.082	4.332~11.576
乳腺腺瘤/例	17	35	0.771	0.011	2.162	1.196~3.910
乳腺囊肿/例	55	59	0.069	0.747	1.072	0.703~1.633
乳癌家族史/例	5	33	1.925	0.000	6.855	2.814~16.701

### 2.3 多因素分析

对单因素分析有意义的因素进行进一步的多因素分析,有统计学意义的乳腺相关生理及病理危险因素为 BMI 值较大、绝经年龄大、乳腺增生、乳腺癌家族史,保护因子为月经持续天数长。其中优势比较大的为乳腺增生(OR 值

15.226)、乳腺癌家族史(*OR* 值 10.757)。而在单因素危险因子分析中的流产次数、乳腺腺瘤等未显示与乳腺癌发病的关联(表 3)。

表 3 乳腺相关生理及病理因素对妇女乳腺癌患病影响的多因素 logistic 分析

因 素	对照组(200 例)	乳腺癌组(200 例)	回归系数	<i>P</i> 值	优势比( <i>OR</i> 值)	<i>OR</i> 值 95% 可信区间
体重指数	20.50	24.51	0.190	0.012	1.209	1.042 ~ 1.403
月经持续天数/d	3.72	2.61	-0.928	0.004	0.395	0.210 ~ 0.745
绝经年龄/岁	44.80	52.45	0.446	0.001	1.562	1.200 ~ 2.033
哺乳时间/月	12.18	8.39	-0.060	0.130	0.941	0.871 ~ 1.018
乳腺增生/例	77	154	2.723	0.000	15.226	3.604 ~ 64.326
乳腺腺瘤/例	17	35	-1.949	0.062	0.142	0.018 ~ 1.106
乳腺癌家族史/例	5	33	2.376	0.004	10.757	1.612 ~ 189.088

### 3 讨论

乳腺作为女性的性征器官之一,其发生、发育、病变等与机体的许多生理和病理因素有密切联系。这些因素包括 BMI、初次月经年龄、月经持续天数、绝经年龄、怀孕次数、流产次数、哺乳月数、避孕药使用、乳腺增生、乳腺腺瘤、乳腺囊肿、乳腺癌家族史等。本研究发现,上述因素在乳腺癌的患病过程中起到了不同的作用。

#### 3.1 月经生育史与乳腺癌

大量研究结果和动物实验都证实雌激素是乳腺癌的危险因子,长期高水平的雌激素暴露与乳腺癌的发生密切相关<sup>[1-3]</sup>。女性月经是体内激素变化的反映,月经初潮早、行经期长、绝经推迟以及采用激素替代疗法改善更年期症状都会提高女性体内的雌激素水平,从而增加罹患乳腺癌的危险性<sup>[4-7]</sup>。在本研究中,无论是单因素分析,还是多因素分析,均显示绝经年龄大可增加患乳腺癌的风险 1 倍以上(*OR* 值 > 1.18),而月经持续天数超过平均水平则降低患乳腺癌的风险约 0.4 倍(*OR* 值 > 0.395)。单因素分析结果认为初次月经年龄大是患乳腺癌的保护因子,这与文献报告的结论相同,但在本研究中的多因素分析未得出此结论,说明此因子并不是独立的保护因子,其保护作用可能因其绝经年龄大而抵消。也就是说,虽然其初次月经年龄晚,但绝经年龄较平均水平晚很多年,其实际经期年数并未缩短,甚至延长了,所以未显示其保护作用。另外,目前普遍认为生育特别是足月妊娠是乳腺癌的重要保护因素,高产次也有降低乳腺癌危险性的作用<sup>[1,8]</sup>。这与孕早期人体雌孕激素的水平升高尤其是游离雌激素的水平显著升高有关,游离雌激素直接作用于乳腺腺管,刺激乳腺细胞的增殖与完全分化,使其不再增殖<sup>[9-10]</sup>。本研究未得

出此结论,是否为混杂因子,有待下一步对妊娠状况的分层分析(足月、流产)研究探讨。

根据本研究的结果,作者认为对于绝经年龄较大的女性,应建议她们适当增加自我检查以及到医院检查的频次,有助于早期发现异常,避免或减少乳腺癌的发生。

### 3.2 乳腺良性疾病与乳腺癌

乳腺增生是女性常见的乳腺良性病变。虽然目前尚未有证据说明这些良性病变是乳腺癌的癌前病变,但他们之间存在较为密切的关系。国内外学者普遍认为,乳腺增生的发生与内分泌失调和精神因素有关,故乳腺癌与乳腺增生间存在共同的危险因素,乳腺增生增加了致癌、促癌物的易感性,因此乳腺增生患者发生乳腺癌的可能性高于正常人<sup>[3]</sup>。本研究发现有乳腺增生者乳腺癌患病风险较大(单因素分析 *OR* 值 7.082,多因素分析 *OR* 值 15.226),对这类人群须加强长期随访复查。如果在随访过程中发现局部腺体有质地变硬、钼靶 X 片显示结构紊乱、钙化点出现或血管影象等征象,应考虑穿刺取材或局部切除病理检查。乳腺囊肿未显示与乳腺癌发病的关联。而乳腺腺瘤仅在单因素危险度分析中发现其能增加乳腺癌的患病风险(*OR* 值 = 2.162),但进一步进行多因素分析时未发现有意义的结果,可能与其他因素间存在交互作用。

### 3.3 家族乳腺癌病史与乳腺癌

无论是单因素 logistic 回归分析还是多因素分析均显示,在乳腺癌的危险因子中,乳腺癌家族史是风险较大者(多因素分析 *OR* 值 10.757)。乳腺癌的发生有家族聚集倾向,且危险性随着一级亲属患乳腺癌的数量增加而上升,亲属发病年龄愈早,危险愈大。Dite 等<sup>[11]</sup>报道 40 岁前发病的乳腺癌病例,到 50 岁时其姐妹、母亲和姑妈的累积危险度分别是 10.0%、4.9% 和 2.9%。近年来,分子水平的研究揭示 BRCA1、BRCA2 是目前已知的乳腺癌高外显遗传易感基因。BRCA 基因突变与乳腺癌/卵巢癌的家族史、早发性乳腺癌有关。Dite 等<sup>[11]</sup>报道,40 岁前发病的家族性乳腺癌病例,其亲属发病约 1/3 归因于 BRCA1 和 BRCA2 突变。CYP17、CYP19、AT 基因是相对危险度较低的低外显基因,但其变异更常见,对乳腺癌危险性的影响比高外显基因大。Spurdle 等<sup>[12]</sup>对 40 岁以下患乳腺癌的妇女分析发现,A2 等位基因携带者患乳腺癌的危险性提高 1.63 倍,CYP19 基因内(TTTA)*n* 重复序列的多态性位点被认为与乳腺癌的危险性有关。由此可见,对于有乳腺癌家族史的女性,应

进行密切随访,必要时可做相关基因检测。

#### 参考文献

- [1] Zheng W, Xie D, Cerhan J R, *et al.* Sulfotransferase 1A1 poly-morphism, endogenous estrogen exposure, well-done meat intake, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 10: 89 – 94.
- [2] Chen W Y, Hankinson S E, Schnitt S J, *et al.* Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer*, 2003, 101: 1490 – 1500.
- [3] 袁宝君,戴月,史祖民,等. 妇女乳腺癌危险因素病例对照研究. *中国公共卫生*, 2004, 20: 1036 – 1036.
- [4] 韩定芬,马骏,周新,等. 武汉地区女性乳腺癌危险因素的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2004, 25: 256 – 260.
- [5] 郑莹,李德像,向泳梅. 上海市区乳腺癌流行现状及趋势分析. *外科理论与实践*, 2001, 6: 219 – 221.
- [6] Feigelson H S, Jonas R, Teras L R, *et al.* Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13: 220 – 224.
- [7] Daling J R, Malone K E, Doody D R, *et al.* Association of regimens of hormone replacement therapy to prognostic factors among women diagnosed with breast cancer aged 50 – 64 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12: 1175 – 1181.
- [8] Vachon C M, Sellers T A, Vierkant R A, *et al.* Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 1382 – 1388.
- [9] Pike M C, Kolonel L N, Henderson B E, *et al.* Breast cancer in a multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles: risk factor adjusted incidence in Japanese equals and in Hawaiians exceeds that in whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 11: 795 – 800.
- [10] Brewster D H, Stockton D L, Dobbie R, *et al.* Risk of breast cancer after miscarriage or induced abortion: a Scottish record linkage case-control study. *J Epidemiol Community Health*, 2005, 59: 283 – 287.
- [11] Dite G S, Jenkins M A, Southey M C, *et al.* Familial risks, early onset breast cancer, and BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 96: 448 – 457.
- [12] Spurdle A B, Hopper J L, Dite G S, *et al.* CYP17 promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age forty years. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 1674 – 1681.

(收稿日期: 2008-03-05)

(本文编辑: 张毅)

聂建云,金丛国,唐一吟,等. 乳腺相关生理及病理因素对妇女患乳腺癌的影响[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(5): 526 – 531.