

血清糖化血红蛋白和 CA15-3 水平检测 与女性乳腺癌发病风险的相关性研究*

靳庆娥, 乌姗娜, 张亚鑫, 苏建荣 (首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050)

摘要:目的 探讨糖化血红蛋白和糖蛋白抗原 15-3(CA15-3)水平与女性乳腺癌发病风险的关系。方法 收集 2016~2018 年 107 例确诊为乳腺癌的女性患者,选取年龄相匹配的 110 例女性体检者为对照组,采用高效液相色谱法和化学发光法检测血清中 HbA1c 和 CA15-3 的水平,非条件 Logistic 回归分析其与乳腺癌的相关性。结果 乳腺癌组 HbA1c 和 CA15-3 异常率分别为 30.84%(33/107)和 8.41%(9/107),对照组 HbA1c 和 CA15-3 异常率分别为 23.64%(26/110)和 2.73%(3/110),差异均有统计学意义($t=2.830, P=0.005$; $t=3.349, P=0.001$)。回归分析显示, HbA1c 和 CA15-3 异常患者发生乳腺癌的风险都显著升高($OR=1.332, 95\%CI=1.016\sim1.745$; $OR=1.047, 95\%CI=1.008\sim1.088$)。结论 高水平 HbA1c 和 CA15-3 是女性乳腺癌发生的危险因素。

关键词:糖化血红蛋白;糖蛋白抗原 15-3;乳腺癌;易感性

中图分类号:R737.9;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)04-143-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.035

Relationship of Glycosylated Hemoglobin A1c and Tumor Marker CA15-3 Levels in Serum with Breast Cancer Susceptibility in Women of Beijing Area

JIN Qing-e, WU Shan-na, ZHANG Ya-xin, SU Jian-rong

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Friendship Hospital of

the Second Clinical Medical College of Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: Objective To evaluate the association of HbA1c and CA15-3 levels with breast cancer risk in women of China.

Methods A case-control study was performed with 107 breast cancer patients and 110 age-matched check-up controls collected from 2016 to 2018. The serum levels of HbA1c and CA15-3 were measured by high performance liquid chromatography assay and chemiluminescence method respectively. Logistic regression analyses were performed to examine the relationship. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated. **Results** The prevalence of HbA1c and CA15-3 in case group were 30.84% (33/107) and 8.41% (9/107), whereas the unusual rates of which were 23.64% (26/110) and 2.73% (3/110) respectively in the control group. The results were significantly different ($t=2.830, P=0.005$; $t=3.349, P=0.001$). Elevated HbA1c and CA15-3 levels were significantly associated with increased breast carcinoma risk compared with the control group ($OR=1.332, 95\%CI=1.016\sim1.745$; $OR=1.047, 95\%CI=1.008\sim1.088$). **Conclusion** High levels of HbA1c and CA15-3 would be risk factors for female breast cancer.

Keywords: glycosylated hemoglobin A1c; CA15-3; breast cancer; susceptibility

乳腺癌(breast cancer, BC)是女性 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者发病率最高的恶性肿瘤之一,约 16% 的 BC 病人患有 T2DM。糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)是人体内葡萄糖与血红蛋白 β 链 N 末端缬氨酸氨基之间形成的稳定不可逆氨基酮,可反映近 2~3 个月平均血糖水平。有关 HbA1c 水平与 BC 易感性的关系目前仍存在争议^[1]。糖蛋白抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)是第一个被鉴定与 BC 相关的肿瘤标志物,有研究表明 BC 患者乳腺分泌物中的 CA15-3 有重要的诊断价值^[2]。血糖升高

人群肿瘤标志物糖类抗原的表达水平较健康人群高,并且与血糖水平有一定相关性^[3],因此本研究拟探讨 HbA1c 联合 CA15-3 水平与 BC 易感性的关系,为肿瘤防治提供预警。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 7 月~2018 年 7 月 107 例确诊为乳腺癌的女性患者,年龄 36~70 岁,所有乳腺癌患者均经组织病理证实为原发性乳腺癌,且无并发其他恶性肿瘤。选取年龄相匹配的 110 例女性体检者为对照组,年龄 34~76 岁。两组受试者身体质量指数(body mass index, BMI)差

* 作者简介:靳庆娥(1981—),女,博士,助理研究员,主要从事病原体分子诊断工作, E-mail: jinqing@163.com。

通讯作者:苏建荣,女,主任医师,博士生导师,主要从事感染性疾病诊断及病原微生物耐药机制研究, E-mail: youyilab@163.com。

异无统计学意义,具有可比性($t=1.742$, $P=0.083$)。本研究经医院伦理学委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 血清 HbA1c 水平检测用耗材购自伯乐公司,血清 CA15-3 水平检测试剂购自北京万泰生物。

1.3 研究方法 血清 HbA1c 测定采用离子交换高效液相色谱法(Bio-Rad 公司),血清 CA15-3 检测采用化学发光法(北京万泰生物),严格按照仪器操作指南进行检测。检测指标正常参考值: HbA1c: 4.27%~6.07%, CA15-3: 0~31.30 U/ml。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 Student's t 检验,采用非条件 Logistic 回归分析 HbA1c 和 CA15-3 水平与 BC 易感性的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组和对照组临床特征比较 肿瘤组年龄为 54.41 ± 9.50 岁, BMI 为 26.83 ± 3.38 kg/m², HbA1c 异常率为 30.84% (33/107), CA15-3 异常率为 8.41% (9/107)。对照组年龄为 51.30 ± 10.58 岁, BMI 为 25.98 ± 3.79 kg/m², HbA1c 异常率为 23.64% (26/110), CA15-3 异常率为 2.73% (3/110)。BC 组 HbA1c 和 CA15-3 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($t=2.830$, $P=0.005$; $t=3.349$, $P=0.001$)。

2.2 HbA1c 水平与乳腺癌的相关性分析 见表 1。校正年龄混杂因素后,随着 HbA1c 水平的提高,BC 的发生风险显著增加。HbA1c 水平每升高一个单位,发生 BC 的风险增加 1.332 倍。

2.3 CA15-3 水平与乳腺癌的相关性分析 见表 1。校正年龄混杂因素后,随着 CA15-3 水平的提高,BC 的发病风险显著增加。CA15-3 每升高一个单位,发生 BC 的风险增加 1.047 倍。

表 1 HbA1c 和 CA15-3 水平与乳腺癌的相关性($\bar{x} \pm s$)

项 目	乳腺癌组 ($n=107$)	对照组 ($n=110$)	OR(95%CI) ^a	P 值
HbA1c	6.29 ± 1.43	5.84 ± 0.86	1.332(1.016~1.745)	0.038
CA15-3	14.34 ± 11.69	9.79 ± 7.80	1.047(1.008~1.088)	0.017

注:a. 以年龄校正。

3 讨论 糖尿病是一个世界性的公共卫生问题,根据国际糖尿病联盟的报告,到 2035 年预计全世界糖尿病患者将达到 5.92 亿,占世界成人人口的

11%。2010 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)正式将 HbA1c 作为糖尿病诊断的一种方法,诊断切点为 $\geq 6.5\%$ ^[4]。血糖升高会产生糖毒性,进而损害机体的各个器官,许多研究显示血糖升高人群的肿瘤发病率明显高于健康人群,女性 T2DM 患者中乳腺癌的患病率和死亡率都明显升高。

研究显示 ≥ 40 岁的 T2DM 患者恶性肿瘤患病风险增加 1.674 倍, T2DM 患者伴发的恶性肿瘤以乳腺癌、结直肠癌比例最高^[5-6],控制血糖(HbA1c $< 7.0\%$)会明显改善患 T2DM 的乳腺癌患者的预后^[7]。也有研究认为高 HbA1c 水平与胰腺癌、女性生殖系统肿瘤关系密切,而与乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌的患病率或生存率均无关^[8-9]。本文结果显示随着 HbA1c 水平的提高,乳腺癌的发生风险明显增加, HbA1c 水平每升高一个单位,发生乳腺癌的风险增加 1.332 倍,这与 BI 等^[6]的结果相一致。CA15-3 是乳腺上皮细胞分泌的一种糖蛋白抗原,对 BC 的诊断和预后均具有重要价值。本文结果表明乳腺癌组 CA15-3 水平显著高于对照组。

有研究表明 T2DM 患者中 CA19-9 水平与 HbA1c 值存在线性相关,高血糖对 CA19-9 的表达可能有促进作用^[10],这表明 HbA1c 水平与糖类肿瘤标志物有一定相关性。本文中 HbA1c 和 CA15-3 水平也有显著相关性,与 PENG 等^[11]研究一致, CA15-3 升高患者均存在 HbA1c 水平异常,推测高 HbA1c 对其也有一定促进作用,故 HbA1c 联合 CA15-3 水平升高与 BC 关系密切。我们对其其他肿瘤标志物(CA125, CA19-9 和 CA724)也进行了分析,发现在肿瘤组和对对照组间差异无统计学意义,并且与 HbA1c 水平也不存在相关性,这可能与样本例数少或地域、人口构成等因素有关。此外我们对两组人群的血脂水平(三酰甘油,总胆固醇,高密度脂蛋白胆固醇,低密度脂蛋白胆固醇)也进行了比较,结果发现 BC 组总胆固醇高于对照组,但差异无统计学意义,其余 3 项指标两组间差异无统计学意义。由于样本例数限制本文中没有分析 HbA1c 异常与 BC 分期或愈后的关系,在今后值得进一步深入探讨。

综上所述,积极控制血糖可以降低乳腺癌的发病风险,今后要加强对糖尿病患者的管理和代谢综合征高危人群的筛查,以期对乳腺癌进行早期诊断,为临床提供预警作用。

参考文献:

- [1] JOUSHEGHANY F, PHELPS J, CROOK T, et al. Relationship between level of HbA1c and breast cancer[J]. Biochimica Biophysica Acta Clin, 2016, 6

- (c);45-48.
- [2] TANG Shifu, WEI Lili, SUN Yifan, et al. CA153 in breast secretions as a potential molecular marker for diagnosing breast cancer: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(9):e0163030.
- [3] 陈延超, 祁学成, 马军, 等. 血糖升高与肿瘤标志物的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(9): 619-621.
CHEN Yanchao, QI Xuecheng, MA Jun, et al. The relationship between elevation of blood glucose and tumor markers[J]. J Clin Intern Med, 2017, 34(9): 619-621.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (Suppl 1):S11-S61.
- [5] 胡如英, 潘劲, 陆凤, 等. 糖代谢水平与恶性肿瘤发病风险的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(7):759-763.
HU Ruying, PAN Jin, LU Feng, et al. Study on the relationship between level of glucose metabolism and risk of cancer incidents[J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(7):759-763.
- [6] BI Yufang, LU Jieli, WANG Weiqing, et al. Cohort profile: risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study[J]. J Diabetes, 2014, 6(2):147-157.
- [7] CHANG Yenlin, SHEU W H, LIN S Y, et al. Good glycaemic control is associated with a better prognosis in breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(3):383-390.
- [8] BOURSIS B, GIANTONIO B J, LEWIS J D, et al. Serum glucose and hemoglobin A1C levels at cancer diagnosis and disease outcome[J]. Eur J Cancer, 2016, 59:90-98.
- [9] HOPE C, ROBERTSHAW A, CHEUNG K L, et al. Relationship between HbA1C and cancer in people with or without diabetes: a systematic review[J]. Diabet Med, 2016, 33(8):1013-1025.
- [10] 于正清, 李礼, 胡娟玉, 等. 2型糖尿病患者血清 CA199 与 HbA1c 的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(3):114-116.
YU Zhengqing, LI Li, HU Juanyu, et al. Correlation between CA199 and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(3): 114-116.
- [11] PENG Youfan, LIN Hao, HAN Manman, et al. Serum carbohydrate antigen 153 and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(7):e22461.
- 收稿日期:2019-02-15 修回日期:2019-04-17
-
- (上接 142 页)
- in high-risk Taiwanese women[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0177563.
- [11] VERES M, CRAOIUT D I, TRUTA J, et al. The utility of glycated hemoglobin, determined in the second trimester of pregnancy, in diagnosing gestational diabetes[J]. Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases, 2015, 22(3):233-240.
- [12] VEGHARI G, KAZEMI S, BEMANI M, et al. Hemoglobin concentration level during pregnancy and its association with birth weight[J]. British Journal of Medicine & Medical Research, 2015, 8(11):988-992.
- [13] 于菲菲, 庞白冰, 杨华, 等. 单纯性 2 型糖尿病与糖尿病肾病患者尿液中 α 1-微球蛋白和激肽原 1 的表达分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5):94-96, 99.
YU Feifei, PANG Baibing, YANG Hua, et al. Expression analysis of α 1-microglobulin, kininogen1 in urine of simple type 2 diabetes and diabetic nephropathy patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5):94-96, 99.
- [14] 白静, 侯兴宁, 兰海琴. 新生儿凝血危急值在临床实践中的应用以及正常参考范围的调查分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):150-153.
BAI Jing, HOU Xingning, LAN Haiqin. Critical values of neonatal coagulation in clinical practice and the investigation of normal reference range[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 150-153.
- [15] ACHARYA S. Cardiogenic shock in pregnancy [M]. //GANDHI A, MALHOTRA N, MALHOTRA M, et al. Principles of Critical Care in Obstetrics, Springer India, 2016.
- [16] HODGINS S, TIELSH J, RANKIN K, et al. A new look at care in pregnancy: simple, effective interventions for neglected populations[J]. PLoS One, 2016, 11(8):e0160562.
- [17] GRAM M, ANDERSON U D, JOHANSSON M E, et al. The human endogenous protection system against cell-free hemoglobin and heme is overwhelmed in preeclampsia and provides potential biomarkers and clinical indicators[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138111.
- [18] JIN Hongxing, WANG Rongshan, CHEN Shujun, et al. Early and late Iron supplementation for low birth weight infants: a meta-analysis[J]. Ital J Pediatr, 2015, 41(9):16.
- [19] 李琳, 马静, 杨永凤. 妊娠期补铁对妊娠糖尿病发病率影响的 meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(9):584-587.
LI Lin, MA Jing, YANG Yongfeng. A meta analysis of effect of iron supplement during pregnancy on gestational diabetes mellitus[J]. Chin J Fam Plann, 2016, 24(9):584-587.
- 收稿日期:2019-02-13 修回日期:2019-04-25