

· 临床研究 ·

## 代谢综合征与肾透明细胞癌分级和分期相关性的研究

张卫杰, 张志昱, 胡 灿, 周 奇, 欧阳骏, 侯健全, 张江磊\*

苏州大学附属第一医院泌尿外科, 江苏 苏州 215001

**[摘要]** 目的:研究代谢综合征及其各组分与肾脏透明细胞癌分级和分期之间的关系。方法:筛选2018年1月—2019年12月本院收治的153例病理确诊为肾透明细胞癌患者的资料进行回顾性分析,收集年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数、血压、空腹血糖、血脂水平、肿瘤直径、分级及分期等信息。肿瘤分级采用1982年Fuhrman四级分类,将I、II级合并成高分化组,III、IV级合并成低分化组。根据2010年TNM分期标准,将T<sub>1a</sub>、T<sub>1b</sub>期作为低分期组,T<sub>2a</sub>、T<sub>2b</sub>期作为高分期组。计量资料比较采用 $t$ 检验进行统计学分析;计数资料比较使用 $\chi^2$ 检验;使用Logistic回归分析寻找独立危险因素。结果:肾透明细胞癌的病理分级和分期与代谢综合征有关( $P < 0.05$ ),高血压、糖尿病、高血脂与肾透明细胞癌的病理分级、分期有关( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果表明,高血压、糖尿病、高血脂是肿瘤病理分级的独立危险因素( $P < 0.05$ ),而糖尿病和高血脂是肿瘤分期的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论:肾透明细胞癌合并代谢综合征患者的Fuhrman分级、TNM分期更高。

**[关键词]** 肾透明细胞癌;代谢综合征;Fuhrman分级;TNM分期

**[中图分类号]** R737.11

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)12-1791-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20201209

## Research on the correlation of metabolic syndrome with tumor grade and stage of clear cell renal carcinoma

ZHANG Weijie, ZHANG Zhiyu, HU Can, ZHOU Qi, OUYANG Jun, HOU Jianquan, ZHANG Jianglei\*

Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215001, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to investigate the relationship between metabolic syndrome, its components and Fuhrman grade, TNM stage in clear cell renal cell carcinoma patients. **Methods:** From January 2018 to December 2019, clinical data of 153 cases in our department was analyzed retrospectively, including age, gender, smoking, drinking, body mass index, hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, tumor diameter, Fuhrman grade and TNM stage. The pathological grading system used was Fuhrman grading system with grade I and II accepted as high differentiation, grade III and IV as poor differentiation. In addition, the TNM classification of 2010 was used, with T<sub>1a</sub> and T<sub>1b</sub> recognized as low stage, T<sub>2a</sub> and T<sub>2b</sub> as high stage. The differences of measurement data were compared through  $t$  tests, while the differences of count data was analyzed by Chi-square tests. Moreover, logistic regression analysis was used to find independent risk factors. **Results:** Metabolic syndrome was significantly associated with histological grade and stage ( $P < 0.05$ ). Hypertension, hyperglycemia and hyperlipidemia were also related to histological grade and stage ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis also showed that hypertension, hyperglycemia and hyperlipidemia were associated with tumor pathological grade ( $P < 0.05$ ), while hyperglycemia and hyperlipidemia were associated with tumor stage ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Patients with metabolic syndrome were found to have significant higher grade and T stage of clear cell renal carcinoma.

**[Key words]** clear cell renal carcinoma; metabolic syndrome; fuhrman grade; TNM stage

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1791-1795]

**[基金项目]** 苏州科技计划项目(SYS2019053);江苏省自然科学基金项目(BK20190175)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: yooseen@126.com

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是因胰岛素抵抗而引发的一组临床症候群,表现为肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常等多种代谢性疾病<sup>[1]</sup>。现有研究发现<sup>[2-3]</sup>, MS与多种癌症密切相关。肾透明细

胞癌(clear cell renal carcinoma, ccRCC)是一种起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤<sup>[4]</sup>,占肾细胞癌的60%~85%,其发生发展被认为与多种代谢因素有关<sup>[5]</sup>。越来越多的证据表明<sup>[6-7]</sup>,MS与ccRCC密切相关,但MS对ccRCC病理分级和临床分期的影响仍有争议,且国内相关大样本研究也较少。本研究通过回顾性分析153例ccRCC患者的临床数据,分析MS及其各组分与ccRCC分级和分期的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2018年1月—2019年12月于本院治疗的153例ccRCC患者临床资料,具体包括年龄、性别、烟酒嗜好、体重指数(body mass index, BMI)、血压、空腹血糖、血脂水平、肿瘤直径、肿瘤分级和分期等情况。其中病理分级采用1982年Fuhrman四级分类系统,将Fuhrman I级、II级归为高分化, Fuhrman III级、IV级归为低分化。采用2010年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期标准,由于入组患者中不存在T3、T4期患者,故本研究中将T<sub>1a</sub>、T<sub>1b</sub>期作为低分期, T<sub>2a</sub>、T<sub>2b</sub>期作为高分期。入选标准:①术后病理确诊为肾透明细胞癌;②患者病例资料完整可查。排除标准:①双侧肾癌、肾癌复发、肾癌家族史或非单个肾癌患者;②术前接受放化疗者;③急、慢性肝或肾功能障碍;④同时患有其他恶性肿瘤者。所有入组患者根据有无代谢综合征分为MS组与非MS组。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

### 1.2 方法

采用2004年中华医学会糖尿病学分会提出的MS诊断标准:①BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>;②收缩压 $\geq 140$  mmHg,和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg,和/或已确诊为高血压者;③空腹血糖 $\geq 6.1$  mmol/L,和/或糖负荷后2 h血糖 $\geq 7.8$  mmol/L,和/或随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,和/或已确诊为糖尿病者;④空腹血甘油三酯 $\geq 1.7$  mmol/L,和/或空腹血高密度脂蛋白 $< 0.9$  mmol/L(男)或 $< 1.0$  mmol/L(女),和/或已确诊为高脂血症者。需要具备以上4项中的至少3项方可确诊为MS。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS23.0软件处理数据。使用 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验分析MS组和非MS组中性别、年龄、吸烟、饮酒、BMI、高血压、糖尿病、高血脂和肿瘤直径、病理分级、分期的差异。同时使用 $\chi^2$ 检验和Logistic回归

进一步分析研究肥胖、高血压、糖尿病、高血脂与ccRCC病理分级、分期的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MS组与非MS组的临床病理特征差异

本研究共纳入153例ccRCC患者,其中,男103例(67.32%),女50例(32.68%),年龄19~82岁,平均57岁。肥胖69例(45.10%),高血压78例(50.98%),糖尿病41例(26.80%),高血脂87例(56.86%),MS46例(30.07%)。表1为MS组与非MS组临床病理特征差异。MS组与非MS组比较,在年龄、性别、吸烟、饮酒等方面差异无统计学意义( $P=0.113$ 、 $P=0.059$ 、 $P=0.740$ 和 $P=0.841$ ),在肥胖、高血压、糖尿病、高血脂以及肿瘤直径方面差异有统计学意义( $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 和 $P=0.028$ )。MS组肿瘤为高分化者26例(56.52%),低分化者20例(43.48%),非MS组分别为84例(78.50%)和23例(21.50%);MS组肿瘤为低分期和高分期者分别为34例(73.91%)和12例(26.09%),非MS组分别为96例(89.72%)和11例(10.28%);ccRCC的病理分级和分期与MS相关( $P=0.006$ 和 $P=0.012$ ,表1)。

### 2.2 MS各组分与肿瘤分级、分期的关系

高血压、糖尿病、高血脂与ccRCC的病理分级( $P=0.011$ 、 $P < 0.001$ 和 $P=0.044$ )、分期( $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$ 和 $P=0.011$ )有关,而肥胖与ccRCC的病理分级( $P=0.615$ )、分期( $P=0.460$ )无关(表2)。

### 2.3 多因素Logistic回归分析

对MS各组分与ccRCC分级、分期进一步进行多因素Logistic回归分析结果见表3。合并高血压、糖尿病、高血脂的患者可增加ccRCC分级( $P=0.002$ 、 $P=0.035$ 和 $P=0.005$ ),而肥胖不是ccRCC分级的独立危险因素( $P=0.754$ );合并糖尿病、高血脂可增加ccRCC分期( $P=0.001$ 和 $P=0.048$ ),肥胖、高血压非ccRCC分期的独立危险因素( $P=0.197$ 和 $P=0.241$ )。

## 3 讨论

随着社会经济的进步和物质水平的提高,以肥胖、高血压、糖尿病、高血脂为表现的MS患者也越来越常见。MS除了对心血管系统有危害外<sup>[8]</sup>,近来研究也显示MS与包括前列腺癌、膀胱癌、直肠癌等在内的多种恶性肿瘤的进展有关<sup>[2-3,9-10]</sup>。然而,有关MS以及MS各组分和肾透明细胞癌之间关系的研究

表1 MS组和非MS组肾透明细胞癌临床病理特征的比较

Table 1 Comparison of clinicopathological features of clear cell renal carcinoma between metabolic syndrome group and non-metabolic syndrome group

临床病理特征	MS组(n=46)	非MS组(n=107)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄(岁)	59.63 ± 11.67	56.26 ± 11.75	1.630	0.113
性别[n(%)]			3.579	0.059
男	36(78.3)	67(62.6)		
女	10(21.7)	40(37.4)		
吸烟[n(%)]	15(32.6)	32(29.9)	0.110	0.740
饮酒[n(%)]	11(23.9)	24(22.4)	0.040	0.841
BMI[n(%)]			25.510	<0.001
<25 kg/m <sup>2</sup>	11(23.9)	73(68.2)		
≥25 kg/m <sup>2</sup>	35(76.1)	34(31.8)		
高血压[n(%)]	41(89.1)	37(34.6)	38.310	<0.001
糖尿病[n(%)]	31(67.4)	10(9.3)	55.250	<0.001
高血脂[n(%)]	38(82.6)	49(45.8)	17.770	<0.001
肿瘤直径(mm)	48.17 ± 21.56	39.67 ± 19.28	2.412	0.028
病理分级[n(%)]			7.694	0.006
高分化	26(56.5)	84(78.5)		
低分化	20(43.5)	23(21.5)		
病理分期[n(%)]			6.293	0.012
低分期	34(73.9)	96(89.7)		
高分期	12(26.1)	11(10.3)		

表2 MS各组分对肾透明细胞癌分级、分期的影响

Table 2 Effects of metabolic syndrome components on stage and grade of clear cell renal carcinoma in 153 patients

[n(%)]

项目	Fuhrman 分级				TNM 分期			
	高分化(n=110)	低分化(n=43)	$\chi^2$ 值	P值	低分期(n=130)	高分期(n=23)	$\chi^2$ 值	P值
BMI			0.253	0.615			0.547	0.460
<25 kg/m <sup>2</sup>	59(53.6)	25(58.1)			73(56.2)	11(47.8)		
≥25 kg/m <sup>2</sup>	51(46.4)	18(41.9)			57(43.8)	12(52.2)		
高血压			6.485	0.011			38.310	<0.001
是	49(44.5)	29(67.4)			58(44.6)	20(87.0)		
否	61(55.5)	14(32.6)			72(55.4)	3(13.0)		
糖尿病			18.100	<0.001			12.190	<0.001
是	19(17.3)	22(51.2)			28(21.5)	13(56.5)		
否	91(82.7)	21(48.8)			102(78.5)	10(43.5)		
高血脂			4.061	0.044			17.770	0.011
是	57(51.8)	30(69.8)			68(52.3)	19(82.6)		
否	53(48.2)	13(30.2)			62(47.7)	4(17.4)		

较少,国内相关报道更是罕见,且现有的研究中关于肥胖、高血压、糖尿病及高血脂与ccRCC风险的研究结果仍存有争议<sup>[6-7,11]</sup>。因此,本研究旨在进一步研究MS与ccRCC分级和分期的关系。

肥胖是MS的特点之一,同时也是肾细胞癌(renal carcinoma, RCC)的发病因素之一。研究发

现<sup>[12]</sup>,肥胖患者ccRCC的发病率是非肥胖人群的1.8倍,这可能是由于随着脂肪水平的增加,一方面使得瘦素分泌水平提高,刺激细胞增殖与转移,另一方面,也会通过降低脂联素的分泌来抑制细胞增殖和迁移<sup>[13]</sup>。本研究将BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>认定为肥胖,结果表明MS组肥胖的比例显著高于非MS组,

表3 MS相关组分对肾透明细胞癌分级、分期影响的多因素回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of effects of metabolic syndrome related components on the stage and grade of clear cell renal carcinoma

项目	Fuhrman 分级				TNM 分期			
	回归系数	OR 值	95%CI	P 值	回归系数	OR 值	95%CI	P 值
肥胖	0.158	1.171	0.436~3.150	0.754	-0.523	0.592	0.267~1.312	0.197
高血压	1.822	6.185	1.646~23.246	0.007	0.495	1.641	0.717~3.755	0.241
糖尿病	1.084	2.957	1.073~8.146	0.036	1.531	4.622	1.949~10.962	0.001
高血脂	1.537	4.651	1.408~15.365	0.012	0.816	2.262	1.009~5.075	0.048

但肥胖与 ccRCC 的病理分级、分期未见统计学差异。造成这一情况的原因可能是本研究未将 BMI 进一步细分,而单纯将所有患者分为 BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> 以及 BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>。有报道指出, BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 患者患癌的风险要高于 25 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> 者<sup>[14]</sup>,而在本研究中, BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 者仅有 6 例。

一项关于高血压与 RCC 发病率的流性病学调查结果表明<sup>[15]</sup>,高血压是 RCC 的独立危险因素之一,且高血压患者 RCC 发病风险相较于血压正常者增加 40%。而曾胜等<sup>[6]</sup>进一步研究了高血压与 ccRCC 肿瘤大小及病理分期的关系,发现高血压患者相较于血压正常者肿瘤直径更大,病理分期更高。其相关机制可能为高血压患者体内血管内皮生长因子活性增加,从而使血管生成素等促血管生成因子生成水平提高,进而促进肿瘤进展<sup>[16]</sup>。本研究验证了曾胜等<sup>[6]</sup>的结论,并在此基础上进一步研究了高血压与 ccRCC 肿瘤分级、分期的关系,结果表明,高血压与 ccRCC 肿瘤分级、分期相关,且高血压是 ccRCC 分级的独立危险因素,然而本研究中并未发现高血压是 ccRCC 分期的独立危险因素。这可能是对于 TNM 分期分组的不同而造成的,由于样本量的限制,本研究中并没有收集到 T3、T4 期的患者,故而将 TNM 分期 T<sub>1a</sub>、T<sub>1b</sub> 期作为低分期, T<sub>2a</sub>、T<sub>2b</sub> 期作为高分期。今后将在扩大样本量的基础上对 TNM 分期进行细分,进一步研究高血压与肿瘤分期的关系。

目前认为 MS 的中心环节为胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>,由于胰岛素抵抗的患者通常伴有高胰岛素血症,而血清中胰岛素水平的增加可以抑制胰岛素样生长因子结合蛋白的合成,从而使胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 活性加强,而 IGF-1 具有促进细胞分裂、抑制细胞凋亡、促进肿瘤血管生成的作用。此外,胰岛素也可以刺激细胞对能量的摄取,从而刺激细胞增殖,促进肿瘤增长<sup>[17]</sup>。国外 Graff 等<sup>[18]</sup>通过研究发现, 2 型糖尿病是 RCC 的一个独立危险因素,而本研究进一步研究了糖尿病与

ccRCC 的关系,发现糖尿病与 ccRCC 分级、分期相关,且为 ccRCC 的一个独立危险因素。

高血脂是 MS 的另一个重要组成成分。研究证明,体内高密度脂蛋白和甘油三酯的水平与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[19]</sup>,且一项体外实验进一步发现使用降脂类药物可以抑制肾癌的生长和侵袭<sup>[20]</sup>,侧面验证了血脂水平与肿瘤的关系。然而,肥胖与肾癌的关系仍有争论,杜依青等<sup>[21]</sup>的一项回顾性研究发现肥胖与肾癌的分级及大小并无显著关联,而曾胜等<sup>[6]</sup>针对血脂紊乱与 ccRCC 关系的研究却发现血脂紊乱会增加 ccRCC 发病风险。本研究结果也发现,高血脂与 ccRCC 的分级、分期有关,且高血脂是增加 ccRCC 分级、分期的独立危险因素。高血脂与 ccRCC 相关的机制可能是高血脂患者体内往往伴有脂肪酸合成酶表达增加,从而加速脂肪酸代谢,而花生四烯酸等脂肪酸的代谢产物可以促进 RCC 的增殖、侵袭与迁移<sup>[22]</sup>。然而,本研究并未将甘油三酯及高密度胆固醇这 2 项指标单独细分,进而研究与 ccRCC 病理特征的关系。这也为今后进一步研究提供了思路与方向。

本研究的不足之处:①本研究样本量有限,且为回顾性研究;②未能将 BMI 以及血脂指标与 ccRCC 分级、分期的关系进一步细分;③本研究并未纳入 TNM 3 期、4 期的患者,所得出的结论具有一定的局限性。

综上所述, ccRCC 合并 MS 的患者病理分级、分期较高,高血压、糖尿病、高血脂与 ccRCC 的病理分级正相关,糖尿病、高血脂与 ccRCC 的病理分期正相关,但仍需要进一步研究来证实。

[参考文献]

[1] 崔琴,支晓明,郭雯,等. 体检人群血清 PCSK9 与代谢综合征的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(2): 259-261  
[2] XU H, TAN P, ZHENG X, et al. Metabolic syndrome and upper tract urothelial carcinoma: a retrospective analysis

- from a large Chinese cohort[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(4): 291.e19-291.e28
- [3] NAGASE K, TOBU S, KUSANO S, et al. The association between metabolic syndrome and high-stage primary urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Curr Urol*, 2018, 12(1):39-42
- [4] 王 禹,董 潇,孔垂泽,等.不同病理类型肾肿瘤的影像学特点和病理学特点分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2019, 40(5):374-379
- [5] ESKELINEN T J, KOTSAR A, TAMMELA T L J, et al. Components of metabolic syndrome and prognosis of renal cell cancer[J]. *Scand J Urol*, 2017, 51(6):435-441
- [6] 曾 胜,李 伟,刘 鹏,等.代谢综合征与肾透明细胞癌相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(6): 398-402
- [7] 吕建敏,李 霖,刘 溪,等.代谢综合征与肾癌恶性程度相关性研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, 31(12): 1088-1091
- [8] 闫慧敏,张 梅,张 笑,等.中国老年人代谢综合征流行特征及其影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3):284-289
- [9] CALISKAN S, KABA S, ÖZSOY E, et al. The effect of metabolic syndrome on prostate cancer final pathology [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15:S47-S50
- [10] SUCHANEK S, GREGA T, NGO O, et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia?[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36):8103-8111
- [11] 李 慧,王弘恺,顾伟杰,等.代谢综合征和肾细胞癌的相关性研究[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(10):870-874
- [12] GOLABEK T, BUKOWCZAN J, SZOPINSKI T, et al. Obesity and renal cancer incidence and mortality-a systematic review of prospective cohort studies [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(1):37-43
- [13] GILD P, EHDAIE B, KLUTH L A. Obesity and renal cancer: Effect of obesity on bladder cancer and renal cell carcinoma incidence and survival[J]. *Curr Opin Urol*, 2017, 27(5):409-414
- [14] ARNOLD M, JIANG L, STEFANICK ML, et al. Duration of adulthood overweight, obesity, and cancer risk in the women's health initiative: a longitudinal study from the United States[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(8):e1002081
- [15] SHEN T, SHU X O, XIANG Y B, et al. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(8): 1173-1180
- [16] SCOTT-EMUAKPOR J, ALLOT E, JOHNSON S A, et al. Angiotensin receptor signaling and prostate tumor growth in mice[J]. *J Exp Ther Oncol*, 2017, 11(2):107-115
- [17] MUREKATETE B, SHOKOOHMAND A, MCGOVERN J, et al. Targeting insulin-like growth factor-i and extracellular matrix interactions in melanoma progression [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):583
- [18] GRAFF R E, SANCHEZ A, TOBIAS D K, et al. Type 2 diabetes in relation to the risk of renal cell carcinoma among men and women in two large prospective cohort studies[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(7):1432-1437
- [19] HARDING J, SOORIYAKUMARAN M, ANSTEY K J, et al. The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components? [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(6):463-469
- [20] YAP N Y, YAP F N, PERUMAL K, et al. Circulating adiponectin as a biomarker in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomarkers*, 2019, 24(6):607-614
- [21] 杜依青,刘慧鑫,刘春雷,等.代谢相关因素与肾细胞癌分级、分期的相关研究[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(4):612-617
- [22] 张 建,杜依青,刘苗雨,等.脂质代谢异常与肾细胞癌相关性的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(5):413-417

[收稿日期] 2020-04-30