

# 乳腺癌伴随疾病全方位管理之肥胖管理

葛 菲, 陈文林

基金项目: 国家自然科学基金地区资助项目(编号:81660437,81660438); 云南省医疗卫生单位内设研究机构项目(编号:2014N5021)

作者单位: 650118 云南,昆明医科大学第一附属医院乳腺外科(葛 菲); 650118 云南,昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院乳腺外一科(陈文林)

作者简介: 葛 菲(1985-),女,医学博士,主治医师,硕士研究生导师,研究方向:乳腺癌发生发展的分子机制研究。E-mail:ajqndjd@hotmail.com

通讯作者: 陈文林(1976-),男,医学硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:三阴性乳腺癌发病机制及治疗的临床研究。E-mail:chenwenlin@aliyun.com



陈文林,医学硕士,硕士研究生导师,昆明医科大学第三附属医院乳腺外一科副教授。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员,中国医师协会外科医师分会乳腺癌专业委员会青年委员,云南省抗癌协会乳腺癌专业委员会委员。从事乳腺癌相关临床工作20余年,以访问学者身份在美国 Kentucky University 的 Markey Cancer Center 学习一年,2017年云南省科技厅乳腺癌治疗创新团队核心成员。主要研究乳腺癌的表观遗传学和蛋白组学。主持2项国家自然科学基金地区项目:

(1)2012年“两栖动物镇痛肽 odorranaopin 结构与功能研究”(编号:31260208);

(2)2016年“去泛素化酶 USP3 在乳腺癌中的功能与作用机制研究”(编号:

81660437)。参与2011年科技部重大新药创制项目研究一项。以第一作者或通讯作者发表SCI论文4篇,主编著作一部。

**[摘要]** 肥胖是乳腺癌的危险因素之一。大量研究表明肥胖可能促进乳腺癌的发生和发展,并影响其预后。因此,维持正常体重有助于乳腺癌的防治,应制定适当的干预策略对体重增加进行干预。

**[关键词]** 乳腺癌; 肥胖; 超重

**[中图分类号]** R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)02-0135-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.06

**Strengthening the comprehensive management of concomitant diseases of breast cancer: obesity** GE Fei, CHEN Wen-lin. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medicine University, Yunnan 650118, China

**[Abstract]** Obesity is a high risk factor of breast cancer. Many studies suggest that obesity may promote the formation and development of breast cancer, and it will influence the prognosis for breast cancer patients. Therefore, keeping normal weight may help us prevent and cure breast cancer, and it is necessary to develop appropriate intervention strategy for weight gain.

**[Key words]** Breast cancer; Obesity; Overweight

肥胖症是一组多因素引起的异质性疾病,它可引起多种代谢紊乱和疾病,目前已成为全球的公共健康问题。肥胖与乳腺疾病也息息相关,因此根据相关文献及指南起草乳腺癌伴随疾病肥胖症的管理指南,将有利于提高乳腺癌患者的治疗效果,改善乳

腺癌患者的预后及提升其生活质量。

## 1 肥胖致癌的发病概况

肥胖症指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常,是一种由遗传和环境等多因素引起的慢性代谢性疾病。在多种慢性病(如高血压、高脂血症、2型糖尿病)

和心血管事件的发生发展中,肥胖起着重要作用。此外,肥胖者的肿瘤发病率高于健康人群。有学者回顾分析 204 篇研究后认为,超重可能会增加多种癌症发病风险,过量体脂与 11 种癌症的发病风险存在正相关,这 11 种癌症包括食管腺癌、多发性骨髓瘤、贲门癌、结肠癌、直肠癌、胆道癌、胰腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和肾癌<sup>[1]</sup>。近几十年来,肥胖症的患病率空前升高,其对健康的影响越来越明显。2014 年,根据世界卫生组织的数据,全球有超过 19 亿的成年人超重[体重指数(body mass index, BMI)为 25 ~ 29.9 kg/m<sup>2</sup>],6 亿多成人肥胖(BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)。先前,根据英国 2 家机构数据的预测,2035 年末肥胖人口将超过英国总人口的 3/4,在今后的 20 年,肥胖相关癌症可达 70 万例。

## 2 肥胖对乳腺癌患者的风险

**2.1 肥胖增加乳腺癌的患病风险** 与正常体重人群相比,肥胖妇女死于癌症的风险增加 88%,肥胖男性增加 52%<sup>[2]</sup>。1992 年, Eliot 等<sup>[3]</sup>发现,将小鼠乳腺癌细胞 SP1 注射进肠系膜脂肪、卵巢脂肪和乳腺脂肪内均生长良好,但注射进皮下组织或者腹腔者长势很差,提示脂肪组织对 SP1 发挥了积极的激素依赖的正向调节作用。另一实验将小鼠脂肪细胞 3T3-L1 和人乳腺癌细胞 SUM159PT 共同注射进小鼠皮下,观察肿瘤细胞的特性,发现脂肪细胞促进了肿瘤细胞的发展<sup>[4]</sup>。美国的研究人员发现,成年女性越胖则患乳腺癌的可能性越高。他们对 4.4 万多名绝经后妇女进行对比研究,其中一组在成年期体重增加不超过 20 磅,另一组则增加了 60 磅。研究结果显示,后者比前者患乳腺导管内原位癌的风险高出近 1 倍,患乳腺浸润性小叶癌的风险高出 1.5 倍<sup>[5]</sup>。肥胖的增加同样与男性乳腺癌发生率的增长有关联。Speirs 教授研究指出,脂肪细胞内含将雄性激素(睾酮)转化为雌性激素(雌激素)的关键酶, BMI 超过 25 kg/m<sup>2</sup> 的男性其血液中含有更多的雌性激素,且 90% 以上的男性乳腺癌在癌细胞表面存在识别雌性激素的受体,而这些雌性激素受体刺激癌细胞的生长<sup>[6]</sup>。美国路易斯维尔大学的科学家发现脂肪组织释放的可溶性脂肪酸结合蛋白(adipose fatty acid binding protein, A-FABP)能够促进肥胖相关的乳腺癌发生。研究人员利用临床样本进行对比分析,发现患有乳腺癌的肥胖患者其 A-FABP 的水平显著升高。通过进一步研究表明,循环系统中 A-FABP 由脂肪组织释放,能够直接靶向乳腺肿瘤细胞,通过激活 IL-6/STAT3/ALDH1 途径增强肿瘤侵袭性<sup>[7]</sup>。

虽然当前研究在探索肥胖与癌症的关系方面已经取得许多进展,但肥胖增加癌症风险的机制还有待更多研究。

**2.2 肥胖影响乳腺癌患者的预后** 减掉过量脂肪不仅可以降低糖尿病和心血管疾病的发病风险,也可降低多种癌症如乳腺癌的发病风险,并影响其预后。乳腺癌是威胁女性健康的头号杀手,大多数乳腺癌死亡都与癌转移、复发相关,而肥胖是导致乳腺癌的风险因素。有研究以患癌小鼠和人乳腺癌组织为模型,发现了肥胖促进癌转移的过程:肥胖者血液中由免疫细胞分泌的特定细胞因子包括瘦素、转化生长因子-β(TGF-β)浓度会上调,从而抑制乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC1)的活性,从而导致脂肪酸前体乙酰辅酶 A(acetyl-CoA)的累积,进一步改变调节基因表达的蛋白,最终促成乳腺癌的转移<sup>[8]</sup>。

**2.3 肥胖增加乳腺癌的复发风险** 有证据表明,肥胖绝经后妇女雌激素受体(ER)阳性乳腺癌的风险增加,而绝经前妇女三阴性乳腺癌的风险增加。而且,诊断时肥胖的存在,以及诊断后可能的体重增加,均可能增加绝经前和绝经后乳腺癌复发的风险。另有研究比较了 I ~ III 期乳腺癌患者中肥胖、超重患者和其他人之间的健康状况,所有的人组人群的心肝肾和骨髓功能正常,结果显示,肥胖可影响癌症的复发和生存<sup>[9]</sup>。一些研究表明,一些芳香化酶抑制剂对肥胖女性的效果可能不如非肥胖女性。临床试验评估了降低乳腺癌复发的药理学(如二甲双胍)和饮食/生活方式干预措施,然而这些干预措施尚未在最可能获益的肥胖妇女中进行试验,还需要进一步的研究,以确定导致复发的肥胖相关因素,并设计临床试验以专门测试对复发风险最高的肥胖妇女的干预措施的效果。相比正常体重的乳腺癌妇女,更年期肥胖可促进女性乳腺癌发展和恶化。还有研究发现,卵巢切除术后的雌性小鼠体重增加可以促进肥胖小鼠乳腺癌的发展。该研究中,卵巢切除术后的肥胖和过度摄食都会诱发小鼠肿瘤的生长和恶化<sup>[10]</sup>。

## 3 肥胖的诊断

BMI 是目前最常用的评价肥胖的指标。它是通过已测得的身高和体重计算得出的,计算方法: BMI = 体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。2013 年美国医学会(American Medical Association)已经正式确认肥胖是一种疾病。WHO 将 BMI 为 25 ~ 29.9 kg/m<sup>2</sup> 者定义为超重, BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 者定义为肥胖,其中 BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> 为超重仍有一定的局限性<sup>[11]</sup>,但通常仅用 BMI 来定义肥

胖。2016年,美国临床内分泌医师学会(AACE)和美国内分泌学会(ACE)联合发布的2016肥胖临床指南中指出,BMI是临床中用于评估肥胖程度并将超重人群进行进一步分类的一项指标。临床中对过度肥胖的定义及超重、肥胖的最佳诊断标准:定义BMI为25~29.9 kg/m<sup>2</sup>者为超重,BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>者为肥胖,但应排除年龄、性别、种族等个性因素(如运动员或肌肉减少症的患者等)。见表1。肥胖主要分为单纯性肥胖和继发性肥胖。无明显的内分泌代谢病因素,称为单纯性肥胖。有内分泌代谢异常病因的肥胖症称为继发性肥胖,如皮质醇增多症、胰岛素瘤、甲状腺功能低下、垂体瘤、下丘脑综合征和多囊卵巢综合征等。

表1 通过BMI和腰围对超重及肥胖的分级

分 级	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	并发症发病风险	腰围及并发症发病风险	
			男性≤102 cm 女性≤88 cm	男性>102 cm 女性>88 cm
低体重	低于18.5	低但存在其他问题		
正常体重	18.5~24.9	正常水平		
超重	25~29.9	增加	增加	高
肥胖1级	30~34.9	中度增加	高	较高
肥胖2级	35~39.9	重度增加	较高	较高
肥胖3级	≥40	严重增加	非常高	非常高

#### 4 乳腺癌患者的肥胖干预和管理

一项大型队列研究评估了体重变化与0~IV期乳腺癌的相关性。研究共纳入诊断前1年、诊断时、诊断后18个月有体重随访信息的4 561例患者。采用多重Logistic回归模型检验诊断后体重变化与社会人口学、临床和生活方式因素之间的关系。诊断后18个月平均体重变化为1.7 kg(中位数2.0)。总体上,61%的女性体重增加,其中27%的女性体重增加2~5 kg,24%的女性体重增加≥5 kg,约14%的女性在诊断后18个月期间体重减轻了>2 kg。体重增加越大,与年龄越小、绝经前状态、激素受体状态、疾病晚期、诊断前体重减轻、饮食摄入越多和吸烟显著相关。肥胖和严重并发症的女性更容易降低体重。适度运动与体重变化无显著相关性。体重增加在乳腺癌幸存者中很常见。社会人口属性、临床治疗和生活方式因素与体重变化有关。应制定适当的干预措施对体重增加进行干预<sup>[12]</sup>。

##### 4.1 乳腺癌患者围术期及放化疗期间的肥胖管理

目前尚无相关循证医学证据表明乳腺癌患者围术期及放化疗期间的肥胖治疗对其预后的获益程度,应以合理的营养来改善放化疗相关并发症和促进围术

期的顺利恢复。

##### 4.2 乳腺癌患者肥胖的长期治疗

4.2.1 饮食治疗 减少能量的摄入是饮食治疗的关键。由多种食物构成的、营养素种类齐全、数量充足、比例恰当的膳食结构可提高患者的依从性,改善饮食习惯,减轻代谢性疾病的危险因素。结合运动和行为疗法,有助于维持减轻的体重及预防体重反弹<sup>[13,14]</sup>。

4.2.2 运动治疗 运动是减重治疗中不可或缺的一部分,可通过减少脂肪成分,增加肌肉含量使机体保持在更健康的状态;对于初开始体育运动的患者,运动量和强度应逐步递增,最终目标要求中等运动强度,每周运动总时间150 min以上,每周运动3~5 d。同时应指定抗阻力训练,以帮助保留无脂体重的同时促进减脂,目标为每周2~3次,由使用主要肌肉的单一肌肉训练组成。对所有超重或肥胖的患者应该鼓励增加非锻炼的、活跃的休闲活动,并减少久坐。但应根据患者的体能,制定个体化的治疗方案。

4.2.3 行为方式干预 超重和肥胖患者的生活方式干预,应包括加强对其热卡饮食计划和增加体育运动的依从性的相关干预(包括体重的自我监督、食物摄入的安排和设定明确合理的体育运动目标等)。行为方式干预旨在通过各种方式,增加肥胖患者的依从性,主要通过自我管理、目标设定、教育、解决问题的策略、刺激控制、减轻压力、心理评估、咨询和治疗、认知调整和社会支持等方式。

4.2.4 药物治疗 肥胖的药物治疗应在行为调整、体力活动和饮食治疗的干预措施基础上进行。通过这些生活方式干预,患者将获得更大程度的整体体重减轻效果和更好的减重维持效果。指南指出,BMI≥27 kg/m<sup>2</sup>且有至少一项体重相关合并症(如糖尿病、高血压和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等),或者BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>才考虑药物治疗。目前,美国食品和药品监督管理局(FDA)共批准了6种药物用于治疗肥胖,包括奥利司他、非处方型奥利司他、氯卡色林、芬特明/托吡酯、环丙甲羟二羟吗啡酮/安非他酮和利拉鲁肽。对于满足条件并在体重管理计划中开始用药的患者,临床应密切随访。而对于那些药物治疗反应良好,在治疗3个月后原体重减轻至少5%的患者需坚持药物治疗。但减肥药物无效或出现了明显不良反应时,则应及时停药,改用其他药物或其他治疗手段<sup>[15]</sup>。

4.2.5 手术治疗 对于BMI≥40 kg/m<sup>2</sup>且无其他合并症者适合肥胖外科手术。对BMI≥35 kg/m<sup>2</sup>同时至少有一项相关合并症(如糖尿病、高血压、阻

塞性睡眠呼吸暂停综合征)也有肥胖外科治疗的指征。对于 BMI 30.0 ~ 34.9 kg/m<sup>2</sup> 合并糖尿病或代谢综合征患者,有手术意愿的肥胖患者也可考虑行外科手术治疗。

### 5 结语

肥胖与一系列的临床疾病和公共健康具有重要关系。本文总结了流行病学和临床前证据方面肥胖与乳腺癌的发病率之间的关系。由于减重的过程面临实现目标和维持体重的双重挑战,作者还考虑结合肥胖相关合并症的治疗方法,包括二甲双胍、他汀类药物和非甾体抗炎药,这些药物同时与降低乳腺癌的发病率和死亡率有关。在肥胖和癌症领域进行流行病学和临床前研究时需要考虑的问题,包括以人口为基础的研究中对肥胖的测量,与肿瘤潜伏期和癌症诊断相关的肥胖和体重变化的时间关系,以及肥胖及其相关并发症的异质性。肥胖是一个复杂的临床表现,还与生活行为、流行病学和分子/代谢因素息息相关,因此,深入了解导致肥胖与癌症之间联系的生物和非生物机制是解决问题的关键,并采取适当的干预措施对乳腺癌患者体重的增加进行干预。

### 参考文献

- 1 Hofer P, Boeszoermenyi A, Jaeger D, et al. Fatty acid-binding proteins interact with comparative gene identification-58 linking lipolysis with lipid ligand shuttling[J]. *J Biol Chem*,2015, 290(30): 18438 - 18453.
- 2 Renehan AG, 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 Eliot BW, Sharma JB, Mascarenhas LJ. Oestrogen replacement therapy after oophorectomy[J]. *BMJ*, 1992, 305(6855): 712.
- 4 Iyengar P, Combs TP, Shah SJ, et al. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of

anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization[J]. *Oncogene*,2003, 22(41): 6408 - 6423.

- 5 Feigelson HS, Patel AV, Teras LR, et al. Adult weight gain and histopathologic characteristics of breast cancer among postmenopausal women[J]. *Cancer*, 2006, 107(1): 12 - 21.
- 6 Humphries MP, Jordan VC, Speirs V. Obesity and male breast cancer: provocative parallels? [J]. *BMC Med*, 13: 134.
- 7 Hao J, Zhang Y, Yan X, et al. Circulating adipose fatty acid binding protein is a new link underlying obesity-associated breast/ mammary tumor development[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(5): 689 - 705. e5.
- 8 Rios Garcia M, Steinbauer B, Srivastava K, et al. Acetyl-CoA carboxylase 1-dependent protein acetylation controls Breast cancer metastasis and recurrence[J]. *Cell Metab*, 2017,26(6): 842 - 855. e5.
- 9 Jain R, Strickler HD, Fine E, et al. Clinical studies examining the impact of obesity on breast cancer risk and prognosis[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*,2013, 18(3 - 4): 257 - 266.
- 10 Giles ED, Wellberg EA, Astling DP, et al. Obesity and overfeeding affecting both tumor and systemic metabolism activates the progesterone receptor to contribute to postmenopausal breast cancer [J]. *Cancer Res*,2012, 72(24): 6490 - 6501.
- 11 Ryan DH, Kushner R. The state of obesity and obesity research [J]. *JAMA*, 2010, 304 (16): 1835 - 1836.
- 12 Chen X, Lu W, Gu K, et al. Weight change and its correlates among breast cancer survivors[J]. *Nutr Cancer*,2011, 63(4): 538 - 548.
- 13 Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of clinical endocrinologist and American College of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for cancer care of patients with obesity[J]. *Endocr Pract*,2016,22(Suppl 3):1 - 203.
- 14 Mathus-Vliegen L, Toouli J, Fried M, et al. World Gastroenterology Organization global guidelines on obesity[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012,46(7):555 - 561.
- 15 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(2):342 - 362.

[收稿日期 2019 - 01 - 28][本文编辑 吕文娟 余 军]