

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.026

代谢综合征与结肠癌关系的 Meta 分析

雷平平,何伟平,石泉,吴彩云,王高明,陈建慧,孙志刚[△]
(南昌大学第五附属医院心血管内科,江西抚州 344000)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析探讨代谢综合征与结肠癌的关系。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Ovidsp 数据库,时限为 1990 年 1 月至 2014 年 5 月。按纳入和排除标准,进行文献筛选及资料提取。采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇文献(6 项队列研究,2 项病例对照研究)。Meta 分析结果显示,代谢综合征结肠癌发病风险明显高于对照组($OR=1.43, 95\%CI:1.23\sim 1.66, P<0.05$);分层分析发现,男性人群中,代谢综合征结肠癌发病风险高于对照组($OR=1.50, 95\%CI:1.22\sim 1.84, P<0.05$),然而,女性人群中,其合并效应量 OR 为 $1.39(95\%CI:0.98\sim 1.96, P=0.07)$,差异却无统计学意义。另外,与对照组相比,代谢综合征结肠癌死亡风险并未发生变化($OR=1.22, 95\%CI:0.92\sim 1.63, P=0.17$)。**结论** 代谢综合征与结肠癌发病有一定联系,但存在性别差异。代谢综合征结肠癌死亡风险并未增加,有待更多前瞻性队列研究进一步证实。

[关键词] 代谢综合征;结肠癌;Meta 分析

[中图分类号] R73

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3389-04

Metabolic syndrome and colon cancer: a Meta-analysis

Lei Pingping, He Weiping, Shi Quan, Wu Caiyun, Wang Gaoming, Chen Jianhui, Sun Zhigang[△]

(Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Nanchang University, Fuzhou, Jiangxi 344000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between Metabolic syndrome and colon cancer. **Methods** A literature search was performed through PubMed, Ovidsp, CNKI and Wangfang Data within the time limit of January 1990 to May 2014. According to the inclusion and exclusion criteria, the studies were screened and the data were extracted. Then Meta-analysis was performed using Stata Statistical Software version 12.0. **Results** A total of 8 studies(6 cohort studies and 2 case-control studies) met the inclusion criteria. Meta analysis showed that patients with Metabolic syndrome had a higher risk of colon cancer incidence compared with the control group without Metabolic syndrome($OR=1.43, 95\%CI:1.23-1.66, P<0.05$). Stratified analysis showed Metabolic syndrome had a higher risk of colon cancer incidence in male($OR=1.50, 95\%CI:1.22-1.84, P<0.05$), but in female, this association was not found($OR=1.39, 95\%CI:0.98-1.96, P=0.07$). In addition, Meta analysis showed that Metabolic syndrome was not associated with an increased risk of colon cancer mortality($OR=1.22, 95\%CI:0.92-1.63, P=0.17$). **Conclusion** This Meta analysis indicated a positive association between Metabolic syndrome and colon cancer incidence in male, but not in female. Metabolic syndrome might not be associated with an increased risk of colon cancer mortality, yet it needs more prospective cohort studies to confirm the conclusion.

[Key words] metabolic syndrome; colon cancer; Meta analysis

近年来,结直肠癌发病率逐年升高,成为全球第 3 位的恶性肿瘤,是继肺癌之后的第 4 位肿瘤死亡原因^[1]。因此,研究者更加关注其发病机制,以便早期发现、治疗及预防。代谢综合征是一种以胰岛素抵抗及高胰岛素血症为共同病理生理基础,表现为肥胖、高血压、糖代谢紊乱、高脂血症等多种代谢紊乱性疾病^[2]。流行病学研究显示,除心血管疾病外,代谢综合征与结肠癌可能存在相关,但研究结果不一致。本研究通过 Meta 分析,探讨代谢综合征与结肠癌的关系。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)有关代谢综合征与结肠癌的已发表文献;(2)结肠癌患者均经手术或活检病理组织检查明确诊断;(3)有明确的代谢综合征诊断标准;(4)病例对照或队列研究;(5)原始数据均提供或可算得比值比(OR)、相对危险度(RR)、风险比(HR)值及其 95%可信区间(CI)。

1.1.2 排除标准 (1)动物研究;(2)基础研究;(3)综述、会议

摘要,信息不全的文献;(4)未设置对照组;(5)不能提供相关数据;(6)重复发表文献,取其资料最全的数据。

1.2 检索策略 以“Metabolic syndrome, insulin resistance syndrome, colon cancer, MS”为英文检索词,检索 PubMed、Ovidsp 数据库。以“代谢综合征、胰岛素抵抗、结肠癌”为中文检索词检索,检索中国知网、万方数据库。检索时限均从 1990 年 1 月至 2014 年 5 月。

1.3 文献质量评价与资料提取 根据纽卡斯尔-渥太华质量评价表(NOS)对所有文献进行评分,共 9 分,其中总分大于或等于 5 分者,认为质量可靠。2 名评价员使用统一的数据表格,同时提取相关资料数据,如遇分歧由第 3 位研究者协助解决。提取文献资料,主要包括第一作者、发表年份、样本量、终点事件、性别、年龄、国家、研究类型、随访时间、代谢综合征诊断标准、校正因素、效应值及 95% CI 。

1.4 统计学处理 采用 STATA12.0 软件进行统计分析,分析的效应量为个研究间 OR, RR, HR 值及其 95% CI 。首先,对

纳入文献的研究效应量进行异质性检验($P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$, 不存在异质性; $P < 0.05, I^2 > 50\%$, 存在异质性), 纳入的研究间存在异质性, 运用随机效应模型进行数据合并, 否则运用固定效应模型进行数据合并, 通过敏感性分析及亚组分析探讨异质性来源; 运用 Egger 检验和 Begg 检验进行发表偏倚评估。整合结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 数据库检索相关文献 668 篇, 浏览文题及摘要后, 有 15 篇文献可能相关, 阅读全文后, 有 6 篇文献未能得到相关数据, 1 篇文献存在重复发表, 最终, 有 8 篇文献^[3-10]符合本次 Meta 分析的纳入标准, 包括 6 项队列研究、2 项病例对照研究, 文献发表年限为 2006 年至 2012 年, 文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 文献基本特征及质量评价 纳入研究的基本特征见表 1。2 项研究有关死亡风险, 6 项研究有关发病风险。研究人群主要分布在欧洲、美国及日本。3 篇文献根据国际糖尿病联合会(international diabetes federation, IDF) 诊断代谢综合征, 2 篇文献是根据肥胖、高血糖、高血脂、高血压诊断代谢综合征, 另外 3 篇文献根据美国国家胆固醇教育纲要成人教育组第 3 次报告(National cholesterol education program adult treatment panel III, NCEP ATP-III) 诊断代谢综合征。各项研究均有混

杂因素校准。根据纽卡斯卡-渥太华质量评价中队列研究及病例对照研究量表评分显示, 纳入文献均大于 5 分。

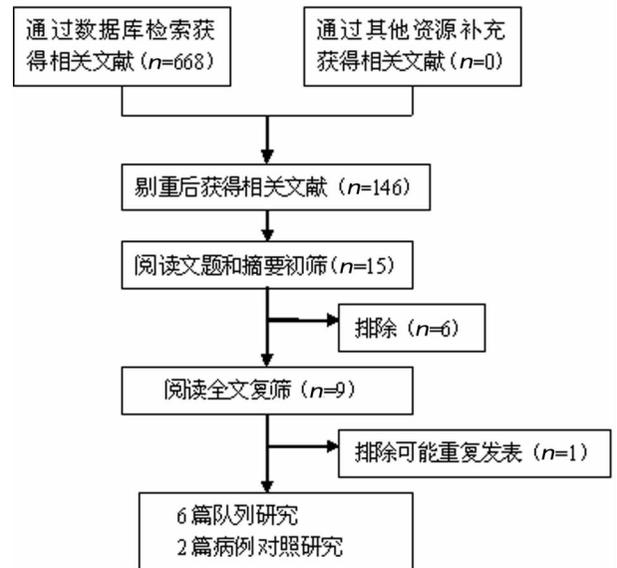


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	样本量 (n)	终点 事件	年龄(岁)	国家	研究 类型	研究 年限	代谢综合征诊断标准	校准 因素	质量 评分	OR/RR(95%CI)
Bowers,2006	28 983	发病	53~62	芬兰	队列	17	ATP-III	年龄、每天吸烟量	8	M:1.58(1.18~2.10)
Stocks,2011	578 700	发病	44	挪威/奥地利/瑞典	队列	12	肥胖、高血糖、高血脂、高血压	年龄、吸烟与否	7	M:1.28(1.20~1.38) F:1.12(1.03~1.23)
Matthews,2010	33 230	死亡	20~88	美国	队列	26	ATP-III	年龄、教育程度、吸烟与否、饮酒情况、癌症家族史、运动量	9	M:1.50(0.80~2.83)
Pelucchi,2010	6 717	发病	31~79	意大利/瑞士	病例对照	9	IDF	年龄、性别、研究中心、活动量、吸烟、饮酒量、教育程度	5	F+M:1.52(1.03~2.25) M:1.88(1.13-3.13) F:1.06(0.56-1.99)
Osaki,2012	23 625	发病	58.6	日本	队列	9.1	IDF	年龄、饮酒量、吸烟与否	6	M:1.11(0.55~2.26) F:0.90(0.49~1.65)
Inoue,2009	27 724	死亡	40~69	日本	队列	11	肥胖、高血糖、高血脂、高血压	年龄、研究区域、吸烟情况、摄 酒量、总胆固醇	8	M:1.29(0.82~2.02) F:1.03(0.65~1.65)
Kabat,2012	4 862	发病	50~79	美国	队列	12	ATP-III	年龄、体质量指数、种族、癌症 家族史、摄入酒量、活动量	8	F:2.28(1.31~3.98)
Aleksandrova,2011	2 186	发病	58	德国	病例对照	4	IDF	吸烟量、教育程度、摄酒量、活 动量、纤维摄入量、水果、蔬 菜、肉类、鱼、海鲜摄入量	6	F+M:1.91(1.48-2.46) M:1.97(1.35~2.88) F:2.02(1.41~2.88)

F: 女性; M: 男性。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 代谢综合征与结肠癌关系 (1) 发病风险: 纳入的 6 项研究(10 份数据)间存在异质性($I^2 = 69.7\%$, $P < 0.05$), 故采用随机效应模型, 进行数据合并分析, 结果显示代谢综合征组结肠癌发病风险明显高于对照组, 合并后 OR 值为 1.43(95% CI: 1.23~1.66, $P < 0.05$), 差异有统计学意义(图 2)。(2) 死亡风险: 纳入的 2 项研究(3 份数据)间不存在异质性($I^2 = 0$, $P = 0.61$), 故采用固定应模型, 进行数据合并分析。结果显示, 与对照组相比, 代谢综合征结肠癌死亡风险并未发生变化($OR = 1.22$, 95% CI: 0.92~1.63, $P = 0.17$), 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图 3。

2.3.2 分层分析 根据研究人群特点, 进行分层分析, 结果见表 2。按地域分组后, 分层分析结果显示, 欧美人群中, 代谢综合征结肠癌发病风险增加($OR = 1.48$, 95% CI: 1.26~1.74,

$P < 0.05$), 差异具有统计学意义。相反, 亚洲人群中, 代谢综合征结肠癌发病风险却并未增加($OR = 0.98$, 95% CI: 0.62~1.56, $P = 0.94$), 差异无统计学意义。按性别分组后, 分层分析结果显示, 男性代谢综合征结肠癌发病风险明显增加($OR = 1.50$, 95% CI: 1.22~1.84, $P < 0.05$), 然而, 女性人群中, 其合并效应量($OR = 1.39$, 95% CI: 0.98~1.96, $P = 0.07$), 差异无统计学意义。按研究类型分组后, 分层分析结果显示, 队列研究组与病例对照研究组, 代谢综合征结肠癌发病风险均增加。

2.3.3 敏感性分析 虽然, 已将纳入的 6 项有关结肠癌发病风险的研究, 按地域、性别、研究类型的不同, 分亚组进行定量合并分析, 但各亚组内异质性检验仍有显著性, 见表 2。因此, 采用逐一排除方法进行敏感性分析, 结果发现 Stocks 等^[4]的研究可能是异质性主要来源。剔除 Stocks 的研究后, 再行 Meta 分析, 采用随机效应模型, 结果显示 $OR = 1.63$ (95% CI:

1.30~1.99, $P < 0.05$), 与剔除前结果相似, 且差异具有统计学意义。另外, 异质性检验提示, 其余 5 篇文献(9 份数据)异质性明显下降($I^2 = 34.1\%$, $P = 0.16$)。上述结果表明, 本研究定量合并分析结果较为稳定、可靠。

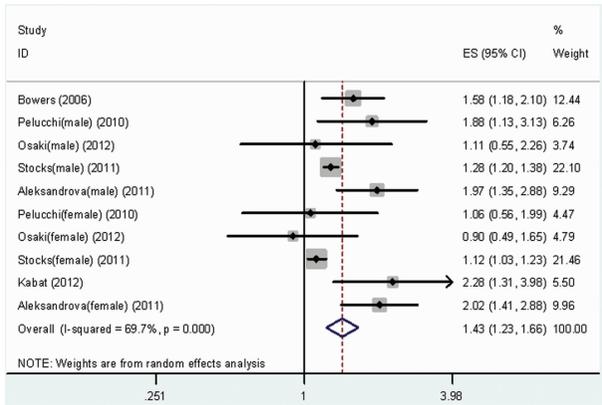


图 2 代谢综合征组与非代谢综合征组结肠癌发病风险的 Meta 分析

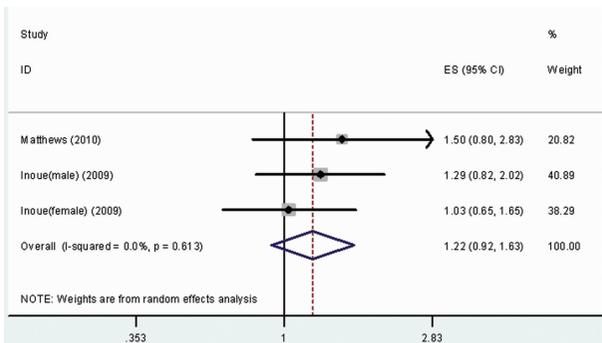


图 3 代谢综合征组与非代谢综合征组结肠癌死亡风险的 Meta 分析

表 2 亚组分析结果

项目	数据	OR(95%CI)	P	异质性	
				I^2 (%)	P
地域					
亚洲	2 ^[7]	0.98(0.62~1.56)	0.94	0	0.65
欧美	9 ^[3-4,6,9-10]	1.48(1.26~1.74)	<0.05	75.4	<0.05
研究类型					
队列研究	6 ^[3-4,7-9]	1.27(1.11~1.47)	0.02	65.0	0.01
病例对照研究	4 ^[6,10]	1.82(1.45~2.29)	<0.05	9.1	0.35
性别					
男+女	2 ^[6,10]	1.78(1.46~2.17)	<0.05	0	0.37
男	5 ^[3-4,6-7,10]	1.50(1.22~1.84)	<0.05	53.6	0.07
女	5 ^[4,6-7,9-10]	1.39(0.98~1.96)	0.07	75.4	<0.05

2.3.4 发表偏倚检测 通过 Egger 检验($P = 0.15$)和 Begg 检验($P = 0.36$)均提示不存在发表偏倚。发表偏倚的漏斗图结果见图 4。

3 讨论

本文通过纳入队列研究、病例对照研究进行 Meta 分析, 探讨代谢综合征与结肠癌发病、死亡风险可能存在的关系。Meta 分析结果显示, 代谢综合征结肠癌发病风险明显高于对照组, 这与大多数研究报道相一致, 提示代谢综合征对结肠癌发病有促进作用。研究者认为, 这可能与胰岛素抵抗、高胰岛素血症有关, 胰岛素抵抗导致体内代谢异常、细胞分子水平改变, 出现有利于疾病发生的环境, 使很多疾病危险因素蓄积、互相作用, 从而出现恶性肿瘤^[11]。其可能的分子机制: 胰岛素-胰岛素生长因子-1(insulin growth factor, IGF-1)/IGF 结合蛋白受体轴信号通路紊乱, 胰岛素及 IGF-I 通过激活肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, Ras)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidyl inositol-3-phosphate kinase, PI3K)信号通路, 影响干扰结肠上皮细胞的增殖、凋亡与分化, 最终导致结肠癌的发生^[11-13]。

Pelucchi 等^[6]的一项多中心病例对照研究(1 378 例结肠癌, 4 661 对照组)发现, 男性代谢综合征结肠癌发病率是对照组的 1.88 倍, 而女性中仅为 1.06 倍。Stocks 等^[4]进行的一项前瞻性多国家的队列研究显示, 代谢综合征结肠癌发病风险也存在性别差异。本研究中, 根据性别不同, 分层分析发现, 男性人群中, 代谢综合征与结肠癌存在相关, 约为非代谢综合征组的 1.5 倍, 而女性人群中, 两者却未出现相关。有研究者认为, 造成这种性别差异的原因可能有: (1) 代谢综合征患者中, 男性更容易出现中心型肥胖^[14-15]; (2) 与女性相比, 男性外周血 IGF-I 浓度较高; (3) 脂肪组织能够分泌乙二胺, 此种激素在女性体内水平高于男性, 其与体质量指数、结直肠癌发病呈负相关。因此, 认为代谢综合征结肠癌发病风险增加, 但存在性别差异。

根据地地域不同, 分层分析发现, 欧美人群中, 代谢综合征结肠癌发病风险增加约 1.48 倍, 但亚洲人群中, 并未出现相关。然而, 本研究中, 亚洲人群仅纳入了 Osaki 等^[7]的研究报道(2 份数据), Osaki 等^[7]通过随访 23 715 例日本人群, 发现代谢综合征结肠癌发病风险并未增加, 认为种族、环境因素是其与欧美人群存在差异的可能原因。因此, 有关亚洲人群代谢综合征结肠癌发病风险还需更多相关研究进一步探讨。

本研究中, 通过合并分析结肠癌死亡风险的效应量及 95%CI, 发现代谢综合征结肠癌死亡风险并未增加, Mathews 等^[5]认为代谢综合征患者结肠癌术后, 可能会长期积极干预高血压、血脂、血糖等, 从而降低病死率。然而, 之前多项研究显示, 代谢综合征结直肠癌死亡风险明显增加, 认为代谢综合征可能伴有脂肪组织炎症、微血管循环障碍, 容易增加结直肠癌手术切口感染及术后吻合口瘘, 进而导致术后恢复不良, 甚至死亡^[16-19]。但是上述研究^[16-18], 其终点事件皆为结肠癌及直肠癌共同死亡数, 并未单独分析结肠癌死亡风险, 同时, 本研究纳入分析结肠癌的文献也仅有 2 篇^[5,8], 主要针对德国及日本人群, 因此, 代谢综合征结肠癌死亡风险增加与否, 并不能得到可靠结论, 有待更多前瞻性队列研究进一步证实。

本 Meta 分析异质性较大($I^2 = 69.7\%$, $P < 0.05$), 通过敏感性分析发现, Stocks 等^[4]的研究对异质性影响较大。回顾 Stocks 的文献发现, 其纳入研究对象来自挪威、瑞典、奥地利 3

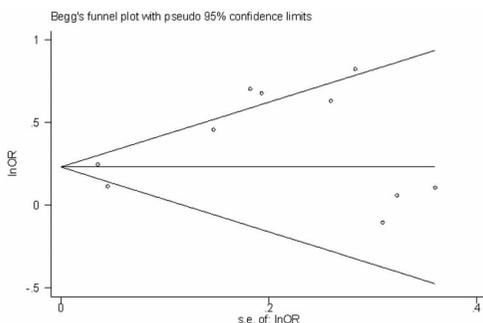


图 4 Begg 检验漏斗图

个地区,同时,其代谢综合征诊断标准(同时合并肥胖、高血糖、高血脂、高血压)与其他文献不同。以上可能是其对异质性贡献较大的原因。然而,单纯因统计学异质性排除这项研究并不合理,对流行病学数据进行 Meta 分析,存在异质性有益^[20-21]。因此,本研究并未排除此项研究,当存在统计学异质性时,采用随机效应模型计算合并效应量及 95%CI。

综上所述,代谢综合征与结肠癌发病有一定联系,但存在性别差异。代谢综合征结肠癌死亡风险并未增加,有待更多前瞻性队列研究进一步证实。

参考文献

- [1] Schally AV, Szepeshazi K, Nagy A, et al. New approaches to therapy of cancers of the stomach, colon and pancreas based on peptide analogs[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(9):1042-1068.
- [2] Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2006, 119(10):812-819.
- [3] Bowers K, Albanes D, Limburg P, et al. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(7):652-664.
- [4] Stocks T, Lukanova A, Bjørge T, et al. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) [J]. *Cancer*, 2011, 117(11):2398-2407.
- [5] Matthews CE, Sui X, Lamonte MJ, et al. Metabolic syndrome and risk of death from cancers of the digestive system[J]. *Metabolism*, 2010, 59(8):1231-1239.
- [6] Pelucchi C, Negri E, Talamini R, et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10):1866-1872.
- [7] Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, et al. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan [J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(2):141-147.
- [8] Inoue M, Noda M, Kurahashi N, et al. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2009, 18(3):240-247.
- [9] Kabat GC, Kim MY, Peters U, et al. A longitudinal study of the Metabolic syndrome and risk of colorectal cancer in postmenopausal women[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012, 21(4):326-332.
- [10] Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Metabolic syndrome and risks of colon and rectal cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition study [J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2011, 4(11):1873-1883.
- [11] 吕炳建, 来茂德. 代谢综合征、胰岛素抵抗与结直肠癌[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(2):110-112.
- [12] Huang XF, Jz C. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer[J]. *Obes Rev*, 2009, 10(5):610-616.
- [13] 冯燕, 蔺萃, 赵世华, 等. 代谢综合征合并结直肠癌患者脂肪组织 IGF-I、ERK、GLUT4 mRNA 表达水平的变化及临床意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(10):876-878.
- [14] 李莉, 黄河浪, 张熙赟, 等. 代谢综合征与结直肠癌的相关性研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(12):948-951.
- [15] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation [J]. *Diabet Med*, 2006, 23(5):469-480.
- [16] Shen ZL, Wang S, Ye YJ, et al. Clinical study on the correlation between metabolic syndrome and colorectal carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2010, 80(5):331-336.
- [17] Trevisan M, Liu J, Muti P, et al. Markers of insulin resistance and colorectal cancer mortality[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(9):937-941.
- [18] Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(4):385-391.
- [19] 纪烈辰, 俞林. 代谢综合征对结直肠癌围手术期的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(5):416-417.
- [20] Berlin JA. Invited commentary: benefits of heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(4):383-387.
- [21] Colditz GA, Burdick E, Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(4):371-382.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-08-06)

(上接第 3388 页)

- [8] 张勇. 奥曲肽联合中药治疗轻型急性胰腺炎的疗效观察[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(1):114-115, 116.
- [9] 李加龙. 大黄胃管注入联合奥曲肽治疗急性胰腺炎随机平行对照研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(17):60-61.
- [10] 黎卓江. 奥曲肽联合生大黄治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. *医学信息:中旬刊*, 2011, 24(9):4366.
- [11] 蔡以友. 奥曲肽联合应用生大黄治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. *吉林医学*, 2011, 32(7):1318.
- [12] 洪亮, 饶芳. 奥曲肽联合大黄治疗急性胰腺炎的疗效研究[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(13):62-64.
- [13] 伍煜伦, 陈伟伦, 赵青山. 奥曲肽联合生大黄治疗急性胰腺炎疗效观察[J]. *广东医学*, 2008, 29(5):867-868.
- [14] 陈涛, 占强, 郭继中. 奥曲肽联合早期应用生大黄治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2009, 28(24):14-15.
- [15] 黎跃华, 王斌, 吕从立, 等. 生大黄灌肠联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. *总装备部医学学报*, 2012, 14(3):153-154.

(收稿日期:2015-02-11 修回日期:2015-08-06)