

子宫肌瘤和代谢综合征的相关性研究

徐纳佳 涂权梅 朱雪琼

【摘要】目的 探讨子宫肌瘤与代谢综合征及其组分的关系,并分析合并代谢综合征的子宫肌瘤患者的临床特征。**方法** 选取子宫肌瘤患者 409 例作为病例组,无子宫肌瘤的健康女性 409 例作为对照组,收集研究对象身高、体重、血压、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白、妇科 B 超和术后病理检查结果,比较两组各指标的差异。进一步将病例组分为合并代谢综合征组和未合并代谢综合征组,分析合并代谢综合征的子宫肌瘤患者的临床特征。**结果** 病例组体重、体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖水平、肥胖、高血压和高血糖发生率均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。病例组代谢综合征发生率高于对照组($P < 0.01$),代谢综合征是子宫肌瘤发生的危险因素($OR = 1.943, 95\%CI: 1.299 \sim 2.905$)。子宫肌瘤大小、数目及术后病理类型与是否患代谢综合征均无关(均 $P > 0.05$)。**结论** 代谢综合征与子宫肌瘤的发生有关,有必要对生育年龄的女性进行代谢异常的早期筛查,以减少子宫肌瘤的发生。

【关键词】 子宫肌瘤 代谢综合征 肥胖 高血压 高血糖 高血脂

Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome XU Najia, TU Quanmei, ZHU Xueqiong. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

【Abstract】Objective To investigate the association between uterine leiomyoma with the metabolic syndrome. **Methods** A total of 409 women with uterine leiomyoma and 409 healthy women were enrolled. Height, weight, blood pressure, fasting blood glucose, triglycerides, high-density lipoprotein, gynecologic ultrasonography and postoperative pathological examination results of patients and control group were compared. **Results** The levels of weight, body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting plasma glucose, the incidence of obesity, hypertension, hyperglycemia in women with uterine leiomyoma were significantly higher than control group(all $P < 0.05$). The incidence of metabolic syndrome was higher in the uterine leiomyoma group than that in the control group ($P < 0.01$). The results showed that metabolic syndrome was a risk factor for uterine leiomyoma($OR = 1.943, 95\%CI: 1.299 \sim 2.905$). The size, the number and the postoperative pathology type of uterine leiomyoma were not correlated with metabolic syndrome(all $P > 0.05$). **Conclusion** Metabolic syndrome is associated with uterine leiomyoma. It suggests that the prevention of metabolic abnormalities in reproductive-aged women may reduce the incidence of uterine leiomyoma.

【Key words】 Uterine leiomyoma Metabolic syndrome Obesity Hypertension Hyperglycemia Hyperlipemia

子宫肌瘤是女性最常见的盆腔肿瘤,育龄妇女的发病率高达 40%~60%^[1]。子宫肌瘤的临床症状主要表现为月经过多、痛经、慢性盆腔痛和妊娠相关并发症,包括不孕、复发性流产、难产和产后出血等。迄今为止,关于子宫肌瘤发生的病理生理学机制尚未完全明确^[2]。代谢综合征是指人体内的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态。代谢综合征的定义有很多,虽然其组分和标准不同,但都指向一个类似的代谢紊乱的

表现^[3]。不同于其他已经确定的子宫肌瘤的高危因素,代谢综合征是可以纠正和预防的因素。关于子宫肌瘤和代谢综合征的相关性少有报道。因此,本研究通过分析子宫肌瘤患者与正常对照女性各代谢指标的差异,以及子宫肌瘤患者中合并代谢综合征组和未合并非代谢综合征组之间肌瘤大小、数目及术后病理类型的差别,探讨子宫肌瘤与异常代谢指标之间的相关性,以便采取积极有效的预防措施,降低子宫肌瘤的发生率,为子宫肌瘤的防治提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在本院进

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.2.2018-1539

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院妇产科

通信作者:朱雪琼, E-mail: zjwzzxq@163.com

行手术的子宫肌瘤患者 409 例作为病例组。纳入标准:(1)研究对象术前经妇科 B 超(经阴道或经腹子宫附件)证实患有子宫肌瘤;(2)接受子宫肌瘤剔除术或子宫切除术;(3)术后病理明确诊断。排除标准:(1)资料不完整;(2)1 年内有服用性激素或使用含激素的避孕工具;(3)绝经或闭经超过半年;(4)恶性肿瘤病史;(5)合并其他妇科肿瘤疾病;(6)既往有子宫切除或卵巢切除手术史。选取同期在本院体检中心进行体检的无子宫肌瘤的健康女性 409 例作为对照组。所有体检人员均由妇科 B 超检查证实未患有子宫肌瘤,排除标准同病例组。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的年龄、初潮年龄、孕次、产次等一般资料。所有研究对象的身高、体重和血压均由医学专业的工作人员按相同的标准进行人体测量并记录。根据身高、体重计算体重指数(BMI)。实验室检查以空腹采集为准,包括空腹血糖、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL)。妇科 B 超由影像学专业的工作人员进行检查及诊断,子宫肌瘤的大小及数目依据 B 超检查结果,大小以最大者的最大径线的测量值表示。病理检查由病理学专业的工作人员进行检查及诊断,以术后常规病理报告为准。采用病例对照的方法,分析子宫肌瘤和代谢综合征及其组分的相关性。进一步将病例组分为合并代谢综合征组和未合并代谢综合征组,分析合并代谢综合征的子宫肌瘤患者的临床特征。

1.2.2 代谢综合征诊断标准 参照国际糖尿病联合会、美国心脏协会、美国国家心肺及血液研究所、世界心脏联盟、国际动脉粥样硬化协会和国际肥胖研究协会 2009 年共同修订的标准^[4]。(1)肥胖:由于不同国家和人群有不同的标准,本研究以 2004 年中华医学会糖尿病学分会的标准执行^[5],即 $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$;(2)高甘油三酯血症: $TG \geq 1.7 \text{ mmol/L}$ (150mg/dl)或使用降脂药物;(3)HDL 降低: $HDL < 1.3 \text{ mmol/L}$ (50mg/dl);(4)高血压:收缩压 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 85 \text{ mmHg}$ 或使用降压药物;(5)高血糖:空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ (100mg/dl)或使用降糖药物。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件。符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计算代谢综合征与子宫肌瘤的 OR 值及 95%CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象一般临床资料和代谢相关指标比较 两组年龄、初潮年龄及孕产次比较差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。病例组体重、BMI、收缩压、舒张压和空腹血糖水平均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组身高、TG 和 HDL 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组对象一般临床资料比较

组别	n	年龄(岁)	初潮年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)
病例组	409	43.58 ± 5.08	14.44 ± 1.31	3.20 ± 1.66	1.61 ± 0.72
对照组	409	43.45 ± 4.98	14.40 ± 1.32	3.12 ± 1.55	1.62 ± 0.79
t 值		0.36	0.40	0.72	-0.09
P 值		0.72	0.69	0.47	0.93

表 2 两组对象代谢相关指标比较

组别	n	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)
病例组	409	159(156,162)	58.41 ± 8.46	23.15 ± 3.16	125(116,139)
对照组	409	160(156,162)	56.23 ± 8.17	22.27 ± 3.14	119(112,130)
t/Z 值		-0.35	3.75	3.98	0.59
P 值		0.73	0.00	0.00	0.00
组别	n	舒张压(mmHg)	空腹血糖(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)
病例组	409	78.31 ± 10.84	4.85 ± 0.92	1.27 ± 0.65	1.41 ± 0.34
对照组	409	76.11 ± 11.71	4.73 ± 0.66	1.25 ± 1.03	1.39 ± 0.33
t/Z 值		2.80	2.03	0.29	0.99
P 值		0.01	0.04	0.77	0.32

2.2 两组对象代谢综合征组分异常发生率比较 病例组肥胖、高血压和高血糖发生率均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组高甘油三酯血症和 HDL 降低发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组对象代谢综合征组分异常发生率比较[例(%)]

组别	n	肥胖	高甘油三酯血症	HDL 降低	高血压	高血糖
病例组	409	98(23.96)	88(21.52)	166(40.59)	194(47.43)	34(8.31)
对照组	409	71(17.36)	69(16.87)	164(40.10)	137(33.50)	16(3.91)
χ^2 值		5.44	2.85	0.02	16.49	6.90
P 值		0.02	0.09	0.89	0.00	0.01

2.3 代谢综合征与子宫肌瘤发生的相关性 病例组代谢综合征发生率为 18.58%(76/409),高于对照组的 10.51%(43/409),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=10.71$, $P=0.00$),代谢综合征是子宫肌瘤发生的危险因素($OR=1.943$, 95%CI:1.299~2.905)。

2.4 合并与未合并代谢综合征的子宫肌瘤患者的临床特征比较 将病例组进一步分为合并代谢综合征组 76

例和未合并代谢综合征组 333 例,结果显示子宫肌瘤大小、数目及术后病理类型与是否患代谢综合征均无关(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 4 合并与未合并代谢综合征的子宫肌瘤患者的临床特征比较

临床特征	合并代谢综合征组($n=76$)	非合并代谢综合征组($n=333$)	χ^2 值	P 值
子宫肌瘤大小(mm)	66.39 ± 20.55	64.26 ± 20.06	0.84	0.40
子宫肌瘤大小分级				
<50mm	13(17.10)	62(18.62)		
50 ~ 100mm	58(76.32)	257(77.18)	0.83	0.66
≥100mm	5(6.58)	14(4.20)		
子宫肌瘤数目				
1 个	22(28.95)	112(33.63)		
2 个	8(10.53)	38(11.41)	0.80	0.67
≥3 个	46(60.52)	183(54.96)		
术后病理类型				
普通型平滑肌瘤	41(53.95)	200(60.06)		
平滑肌瘤合并细胞变性	17(22.37)	51(15.32)	3.24	0.36
平滑肌瘤合并细胞丰富	15(19.74)	59(17.72)		
其他类型	3(3.94)	23(6.90)		

3 讨论

迄今为止,关于子宫肌瘤与肥胖、高血糖和高血压之间的相关性报道较多,但是结果不一。而关于子宫肌瘤与代谢综合征之间相关性的研究少有报道。

肥胖是代谢综合征的基础,它先于其他危险因素出现^[6]。根据 WHO 的数据,在过去的 30 年里,全球范围内肥胖的患病率增加了一倍,超过 20 岁的成年人中至少有三分之一的人超重或肥胖^[7]。有研究称体重超过 70kg 的女性患子宫肌瘤的风险比体重不足 50kg 的女性高 3 倍^[8]。两项大型前瞻性研究表明,随着 BMI 的增加,子宫肌瘤的患病风险也随之增加^[9-10]。本研究子宫肌瘤患者的体重、BMI 明显高于对照组,且肥胖现象在子宫肌瘤患者中更常见,与上述结果一致。这可能与肥胖导致的活性雌激素水平升高有关。一种可能的解释是由于脂肪组织的积累,增加了肾上腺激素到雌激素的转化,并通过羟基化途径减少雌二醇的代谢,减少了雌二醇向非活性代谢物的转化,此外,肝脏产生的性激素结合球蛋白的减少,也会产生更多的具有生理活性的游离雌激素^[11]。

关于高血糖与子宫肌瘤发病风险的关系,有研究发现高血糖明显增加了子宫肌瘤的患病率($OR=1.45, 95\%CI: 1.10\sim1.89$)^[2]。Digna 等^[12]还发现降血糖药物的使用对子宫肌瘤有保护作用。本研究中子宫肌瘤患者空腹血糖水平和高血糖发生率均明显高于对照组,与上述研究结果

基本一致。可能原因如下:高血糖患者常常合并胰岛素抵抗,并引起代偿性高胰岛素血症。增多的胰岛素通过改变受体酪氨酸激酶信号通路可改变肿瘤细胞相应受体的表达^[13],或通过胰岛素受体及胰岛素样生长因子受体刺激卵巢分泌激素而发挥一种特殊的促性腺功能,从而直接或间接地促进子宫肌瘤的发生^[14]。

子宫肌瘤和高血压的关系也受到学者们的重视。Faerstein 等^[15]发现高血压患者患子宫肌瘤的风险是非高血压患者的 1.7 倍,并且这种风险随着时间的推移而增加。一项前瞻性研究显示,在绝经前女性中,高血压是子宫肌瘤的独立危险因素^[16]。此外,有研究发现,合并高血压的女性因子宫肌瘤而切除子宫的风险较无高血压的女性增高($RR=1.262, 95\%CI: 1.08\sim1.48$)^[17]。本研究显示,子宫肌瘤患者收缩压和舒张压均高于对照组,且高血压现象在子宫肌瘤患者中更常见,与上述研究结果相似。高血压和子宫肌瘤之间的联系可能是由于它们有着相同的病理生理学机制。一些血管活性肽和生长因子,通过促进细胞增殖和血管重构及收缩,导致子宫肌瘤和高血压的发生^[18]。另有研究表明子宫肌层的平滑肌增生与血管平滑肌的动脉粥样硬化改变类似^[19],这说明高血压诱导的平滑肌损伤可能是引起子宫肌瘤的原因。

众所周知,雌激素和它的受体是脂质代谢的调节者,而受损的雌激素信号与代谢疾病的发展有关。雌激素影响 TG 的积累,增加 HDL 水平,调节脂蛋白脂肪酶的表达,使 TG 在肝脏中转化为游离脂肪酸^[20]。由于子宫肌瘤是一种雌激素相关的肿瘤,因此,人们认为在血脂异常与子宫肌瘤之间存在一种关系,但各学者们的研究结果并不一致。He 等^[21]报道了高 HDL 是子宫肌瘤的保护因素($OR=0.46, 95\%CI: 0.25\sim0.84$)。林少倩等^[20]发现子宫肌瘤患者中高脂血症发生率明显高于非子宫肌瘤患者。但是 Parazzini 等^[22]却观察到高脂血症与子宫肌瘤之间无明显相关性。本研究显示高甘油三酯血症和 HDL 降低与子宫肌瘤的发病风险均无关,与 Parazzini 等的研究结果一致。

关于代谢综合征与子宫肌瘤的发病风险的相关性研究并不多,但结果不一。韩国的一项回顾性研究发现,子宫肌瘤患病率随着异常代谢成分的增多而增加,子宫肌瘤组代谢综合征发生率高于非子宫肌瘤组(8.3%比 5.7%),但差异无统计学意义。但是该研究发现,与单发子宫肌瘤的女性相比,多发子宫肌瘤的女性代谢综合征发生率更高(10.8%比 7.3%)^[2]。日本的一项研究显示,与非代谢综合征的女性相比,代谢综合征的女性患子宫肌瘤的风险明显增加($OR=3.64, 95\%CI: 2.28\sim5.82$)^[23]。本

研究发现子宫肌瘤患者代谢综合征发生率明显高于对照组,同时发现代谢综合征是子宫肌瘤发生的危险因素($OR=1.943$, $95\%CI: 1.299\sim 2.905$)。进一步分析子宫肌瘤各病理因素与代谢综合征的关系后,发现子宫肌瘤大小、数目及术后病理类型与是否患代谢综合征均无关,提示代谢综合征与子宫肌瘤的发生有关,但与子宫肌瘤的发展无关。为了预防子宫肌瘤的发生,建议在生育年龄妇女中要定期体检,早期筛查出代谢综合征。

4 参考文献

- [1] Commandeur E, Styer K, Teixeira M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(5): 593–615. DOI: 10.1093/humupd/dmv030.
- [2] Tak YJ, Lee SY, Park SK, et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women – A case-control study[J]. Medicine, 2016, 95(46): e5325. DOI: 10.1097/MD.0000000000005325.
- [3] Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome[J]. Endocrin Metab Clin, 2014, 43(1): 1–23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
- [4] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity[J]. Circulation, 2009, 120(16): 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156–161. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.002.
- [6] O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies[J]. Obes Rev, 2015, 16(1): 1–12. DOI: 10.1111/obr.12229.
- [7] Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome[J]. Cardiol Res Pract, 2014, 2014: 943162. DOI: 10.1155/2014/943162.
- [8] Eltoukhi HM, Modi MN, Weston M, et al. The health disparities of uterine fibroid tumors for African American women: a public health issue[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(3): 194–199. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.008.
- [9] Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking[J]. Epidemiology, 1998, 9(5): 511–517. DOI: 10.1097/00001648-199809000-00005.
- [10] Yang Y, He Y, Zeng Q, et al. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2014, 23(7): 619–626. DOI: 10.1089/jwh.2013.4690.
- [11] Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, et al. Epidemiology of uterine myomas: A review[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 9(4): 424–435. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599.
- [12] Digna R, Velez E, Katherine E, et al. Evaluating the role of race and medication in protection of uterine fibroids by type 2 diabetes exposure[J]. BMC Women's Health, 2017, 17: 28–33. DOI: 10.1186/s12905-017-0386-y.
- [13] Wei JJ, Chiriboga L, Mittal K. Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata[J]. Fertil Steril, 2005, 84(2): 474–484. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.142.
- [14] Swartz CD, Afshari CA, Yu L, et al. Estrogen-induced changes in IGF-I, Myb family and MAP kinase pathway genes in human uterine leiomyoma and normal uterine smooth muscle cell lines[J]. Mol Hum Reprod, 2005, 11(6): 441–450. DOI: 10.1093/molehr/gah174.
- [15] Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: A practice-based case-control study. II. atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation[J]. Am J Epidemiol, 2001, 153(1): 11–19. DOI: 10.1093/aje/153.1.11.
- [16] Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, et al. A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata[J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(7): 628–638. DOI: 10.1093/aje/kwi072.
- [17] Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers[J]. Fertil Steril, 2009, 92(4): 1436–1446. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.074.
- [18] Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(6): 772–790. DOI: 10.1093/humupd/dmr031.
- [19] Haan YC, Oudman I, de Lange ME, et al. Hypertension risk in dutch women with symptomatic uterine fibroids[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(4): 487–492. DOI: 10.1093/ajh/hpu183.
- [20] 林少倩, 刘莉莎, 李万军, 等. 铁路女职工高血压、高血糖、高血脂症与子宫肌瘤风险关联性研究[J]. 卫生研究, 2012, 41(3): 437–440, 444.
- [21] He Y, Zeng Q, Li X, et al. The association between subclinical atherosclerosis and uterine fibroids[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57089. DOI: 10.1371/journal.pone.0057089.
- [22] Parazzini F, Chiaffarino F, Polverino G, et al. Uterine fibroids risk and history of selected medical conditions linked with female hormones[J]. Eur J Epidemiol, 2004, 19(3): 249–253. DOI: 10.1023/b:ejep.0000020448.43323.2a.
- [23] Takeda T, Sakata M, Isobe A, et al. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: A case-control study[J]. Gynecol Obstet Invest, 2008, 66(1): 14–17. DOI: 10.1159/000114250.

(收稿日期: 2018-06-20)

(本文编辑:陈丽)