

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00518

## 中老年人群中血清 HER-2 水平与代谢综合征的关系

秦利\*, 祝凌妃, 陆帅

上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院内分泌科, 上海 202150

**[摘要]** **目的** 探讨中老年人群血清 HER-2 水平与代谢综合征的关联性。**方法** 研究人群为崇明城桥社区 687 名中老年人群, 其中男性 309 例, 女性 378 例。血清 HER-2 水平采用 ELISA 方法检测。代谢综合征定义依据 NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NECP ATP III) 亚裔美国人标准。**结果** 在校正相关影响因素后, 代谢综合征(+)组( $n=370$ )血清 HER-2 水平高于对照组( $n=317$ ) [ $(12.4 \pm 2.3)$  ng/mL vs  $(8.2 \pm 1.6)$  ng/mL,  $P < 0.001$ ]。随着代谢综合征组分累加, 血清 HER-2 水平增加 ( $P < 0.001$ )。校正其他风险因素后, 多元 logistic 回归分析显示第 4 四分位数血清 HER-2 值组其代谢综合征发生风险较第 1 四分位数组增加, 其 OR 值为 1.35 (95% CI: 1.14~2.31,  $P < 0.001$ )。**结论** 在中老年人群中血清 HER-2 水平与代谢综合征发病风险相关, 且这种关联性独立于其他代谢综合征的风险因素。

**[关键词]** 原癌基因; HER-2; 代谢综合征; 中年人; 老年人

**[中图分类号]** R 589 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)05-0518-04

### Association of serum HER-2 level with metabolic syndrome in middle-aged and elderly population

QIN Li\*, ZHU Ling-fei, LU Shuai

Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Chongming Branch, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the association of circulating HER-2 level with metabolic syndrome in middle-aged and elderly population. **Methods** We conducted a population-based cross-sectional study with 687 participants aged 40 years or older from a community in Chongming District, Shanghai, China. Serum HER-2 levels were measured using ELISA. Metabolic syndrome was defined according to the updated National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria for Asian-Americans. **Results** After adjusting for other influencing factors, we found that the participants with metabolic syndrome ( $n=370$ ) had significantly higher HER-2 level compared with the control group ( $n=317$ ) [ $(12.4 \pm 2.3)$  ng/mL vs  $(8.2 \pm 1.6)$  ng/mL,  $P < 0.001$ ]. The serum HER-2 level increased ( $P < 0.001$ ) with the accumulation of the metabolic syndrome components. After adjusting for potential risk factors, multiple logistic regression analysis showed that the highest quartile of serum HER-2 was associated with increased risk of metabolic syndrome, with a fully adjusted odds ratio (OR) of 1.35 (95% confidence interval [CI]: 1.14-2.31),  $P < 0.001$ . **Conclusion** Serum HER-2 is independently associated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese in this study.

**[Key words]** proto-oncogenes; HER-2; metabolic syndrome; middle aged; aged

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(5): 518-521]

代谢综合征是以胰岛素抵抗为标志的代谢异常症候群, 包括中心性肥胖、血脂异常、血压升高、高血糖等。过多的热量摄入和久坐的生活方式相结合使得肥胖及代谢综合征成为一种全球性流行病<sup>[1]</sup>。胰岛素抵抗和代谢综合征的组成成分密切相关且在上述成分起病过程中发挥重要的作用, 但是其他因素

也能促使代谢综合征的发病。因此发现及识别这些关键风险因素对代谢综合征的早期诊断及干预非常重要。HER-2 是由原癌基因 *c-erbB-2* 编码的具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体样蛋白。已证实 ErbB2/Her-2 膜表面的过度表达在肿瘤发生、肿瘤转化中起重要作用<sup>[2]</sup>。研究发现血清 HER-2 水平

**[收稿日期]** 2014-11-06 **[接受日期]** 2015-02-06

**[作者简介]** 秦利, 博士, 主任医师。

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-69695602, E-mail: qinli@medmail.com.cn

和胰岛素抵抗及空腹三酰甘油水平显著相关<sup>[3]</sup>,且个体体质量减轻后其血清 HER-2 水平也显著降低<sup>[3]</sup>。先前的研究已证实胰岛素抵抗是代谢综合征的主要病因,提示 HER-2 可能和代谢综合征的发病相关,但目前尚未见报道。本研究旨在探讨中老年人血清 HER-2 水平和代谢综合征发病间的关系。

## 1 资料和方法

1.1 资料来源 2010年,我们在上海市崇明地区进行一项慢性代谢性疾病流行病学调查。采用两阶段分层抽样的方法抽取崇明城桥社区中老年人(40~70岁)进行慢性代谢性疾病筛查,共抽取687名中老年人,其中男性309例,女性378例。

1.2 基本参数的获取 根据静态人体测量学标准进行人体参数测量(包括性别、年龄、身高、体质量、腰围、臀围、收缩压、舒张压)。病史、吸烟以及饮酒史等详细信息由受过培训的医师通过标准问卷获得。体质指数(body mass index, BMI)采用体质量/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)公式计算。所有参与者口服75g无水葡萄糖,进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。

1.3 血清 HER-2 及其他指标检测 所有受检者均于空腹过夜8h后清晨采集肘静脉血4mL,置于采血管内,1 000×g离心10min,取上清液,置于-20℃冰冻离心后将血清置于-80℃冷冻保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定所有受检者血清 HER-2 水平(Oncogene Science, Bayer Diagnostics)。空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、血肌酐、尿酸采用自动生化分析仪(Beckman CX-7 生化自动分析仪, Brea, CA, USA)检测。血清胰岛素水平采用放免法测定[生工生物工程(上海)股份有限公司]。采用 HOMA 稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.4 统计学处理 血清 HER-2 水平检测以本次研究的人群为基础。正态分布数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布数据采用中位数(四分位数间距)表示。计数资料采用频率或百分位数表达。不同血清 HER-2

四分位数水平间计量资料比较采用协方差分析,计数资料比较采用多元 logistic 回归分析。血清 HER-2 水平与代谢特征间的相关系数采用偏相关分析(Spearman 相关)。不同代谢综合征组分数间血清 HER-2 比较采用线性水平回归模型。采用多元 logistic 回归模型评估不同血清 HER-2 水平四分位数间代谢综合征的发生风险。回归模型中潜在的校正因素包括年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病家族史、HOMA-IR 以及 BMI。所有统计分析采用 SPSS 13.0 软件包完成。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 血清 HER-2 水平与基线临床及生化特征的关系 如表1所示,当依据血清 HER-2 四分位水平分析时,较高四分位水平的血清 HER-2 组拥有较高的 BMI、腰围、收缩压及舒张压、FPG、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平( $P<0.05$ )以及较低的 HDL-C 水平( $P<0.05$ )。

2.2 血清 HER-2 与代谢综合征相关 采用 ELISA 方法测定血清 HER-2 水平,结果发现在校正相关影响因素后,代谢综合征(+)组( $n=370$ )血清 HER-2 水平高于对照组( $n=317$ ) [ $(12.4\pm 2.3)$  ng/mL vs  $(8.2\pm 1.6)$  ng/mL,  $P<0.001$ ]。随着代谢综合征组分累加,血清 HER-2 水平增加( $P<0.001$ )。校正其他风险因素后,多元 logistic 回归分析显示第4四分位数血清 HER-2 值组其代谢综合征发生风险较第1四分位数组增加,其 OR 值为 1.35(95% CI: 1.14~2.31,  $P<0.001$ ;表2)。

## 3 讨论

流行病学数据提示糖尿病患者容易发生乳腺癌<sup>[4]</sup>、直肠癌<sup>[5]</sup>、子宫内膜癌<sup>[6]</sup>、肝癌<sup>[7]</sup>和胰腺癌<sup>[8]</sup>等。最近的一项荟萃分析表明,患糖尿病的女性其患乳腺癌的风险要比非糖尿病女性增加20%<sup>[9]</sup>。2型糖尿病和乳腺癌风险之间的关系潜在机制可能与循环中的胰岛素和胰岛素样生长因子浓度的改变有关。众所周知,长时期胰岛素抵抗和胰岛素分泌增加是2型糖尿病患者起病前后的典型特点。胰岛素已被证明可促进乳腺组织的有丝分裂<sup>[10]</sup>,且胰岛素受体在乳腺癌细胞高表达<sup>[11]</sup>。

表1 不同血清 HER-2 四分位水平患者临床特征比较

Tab 1 Characteristics of participants with different quartiles of HER-2 levels

Index	Quartile 1(n=171)	Quartile 2(n=172)	Quartile 3(n=172)	Quartile 4(n=172)	P value
HER-2 $\rho_B$ /(ng · mL <sup>-1</sup> )	7.12±1.52	9.93±2.01	12.65±2.64	14.42±3.02	<0.001
MS n(%)	88(51.46)	97(56.40)	106(61.63)	141(81.98)	<0.001
Age (year), $\bar{x} \pm s$	56.25±8.17	56.11±7.36	55.69±8.09	56.02±7.98	0.32
BMI (kg · m <sup>-2</sup> )	24.71±3.29	24.79±3.62	24.88±3.87	25.06±3.55	0.023
SBP p/mmHg	133.42±19.49	134.27±19.08	135.78±19.69	136.33±19.44	0.003
DBP p/mmHg	81.91±10.82	82.19±10.55	82.69±10.38	83.12±10.26	<0.001
WC l/cm	84.72±10.33	85.16±10.89	86.25±10.88	86.87±11.23	0.008
FPG $c_B$ /(mmol · L <sup>-1</sup> )	6.34±1.43	6.48±1.87	6.51±3.62	6.56±1.89	0.003
P2h PG $c_B$ /(mmol · L <sup>-1</sup> )	8.48±3.82	9.04±4.04	9.11±4.28	9.28±4.21	0.016
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.71±0.82	5.83±1.45	5.88±1.26	5.88±1.38	0.002
HOMA-IR	2.08±2.11	2.24±1.89	2.26±2.25	2.48±4.02	0.011
TG $c_B$ /(mmol · L <sup>-1</sup> )	1.72±1.31	1.76±1.46	1.81±1.45	1.85±1.34	0.029
TC $c_B$ /(mmol · L <sup>-1</sup> )	4.93±0.91	4.96±0.98	4.98±0.88	5.05±0.92	0.031
HDL-C $c_B$ /(mmol · L <sup>-1</sup> )	1.33±0.31	1.32±0.29	1.31±0.30	1.29±0.31	0.032
LDL-C $c_B$ /(mmol · L <sup>-1</sup> )	2.68±0.67	2.72±0.71	2.79±0.75	2.84±0.72	0.009

BMI: Body mass index; FPG: Fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub>: Glycosylated hemoglobin; HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance index; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol. 1 mmHg=0.133 kPa

表2 不同血清 HER-2 四分位水平患者发生代谢综合征的相对危险度

Tab 2 Odds ratio (95% CI) for metabolic syndrome of each quartiles of HER-2

Model	Serum HER-2 level				P value
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
1	1	1.22(0.96-1.59)	1.43(1.11-1.85)	1.79(1.38-2.58)	<0.001
2	1	1.18(0.89-1.52)	1.37(1.09-1.76)	1.57(1.26-2.44)	<0.001
3	1	1.12(1.05-1.39)	1.28(1.03-1.54)	1.35(1.14-2.31)	<0.001

Model 1 was adjusted for age and sex; model 2 was further adjusted for BMI, smoking, regular-exercise, drinking and family history of diabetes; and model 3 was further adjusted for HbA<sub>1c</sub> and HOMA-IR. BMI: Body mass index; HbA<sub>1c</sub>: Glycosylated hemoglobin; HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance index

近来多个研究证实血循环中胰岛素或 C 肽水平和乳腺癌的风险相关<sup>[12]</sup>,但目前缺乏大规模流行病学数据证实这种关联性。升高的胰岛素水平可能通过增加 IGF-1 生物活性来刺激肿瘤的生长<sup>[13]</sup>。研究发现血循环中 IGF-1 水平能预测绝经前妇女乳腺癌的发生风险<sup>[14]</sup>。

HER-2 是由原癌基因 *c-erbB-2* 编码的具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体样蛋白。全长 HER-2 蛋白由 3 个部分构成:胞外段配体结合域、跨膜疏水部分以及细胞内段具酪氨酸激酶活性域。全长 HER-2

可经蛋白水解从细胞表面释放,形成游离的 HER-2/neu 蛋白也称可溶性 HER-2/neu,同时,产生一个包含激酶域且具有增强信号活性的胞内 HER-2 片段。先前的一系列研究已证实 ErbB2/Her-2 膜表面的过度表达在肿瘤发生、肿瘤转化中起重要作用。体外研究发现二甲双胍能下调 HER-2 的表达<sup>[15]</sup>。最近在人群中的研究发现血清 HER-2 水平和胰岛素抵抗显著相关<sup>[3]</sup>。因此我们设想 HER-2 可能与代谢综合征相关。我们的研究发现在校正相关影响因素后,代谢综合征组血清 HER-2 水平高于对照组

( $P < 0.001$ ),且随着代谢综合征风险组分累加,血清 HER-2 水平增加( $P < 0.001$ )。在校正其他风险因素后,多元 logistic 回归分析显示第 4 四分位数血清 HER-2 值组其代谢综合征发生风险较第 1 四分位数组显著增加( $P < 0.001$ )。提示在中老年人人群中血清 HER-2 水平与代谢综合征发病风险相关,且这种关联性独立于其他代谢综合征的风险因素。

总之,我们的横断面研究提示在中老年人人群中血清 HER-2 水平是代谢综合征的独立风险因素。虽然需要前瞻性研究来进一步验证该结论,但我们的研究结果为 HER-2 在代谢综合征的发病机制中的潜在作用提出了新见解。

### [参考文献]

- [1] Grundy S M, Cleeman J I, Daniels S R, Donato K A, Eckel R H, Franklin B A, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement[J]. *Circulation*, 2005, 112:2735-2752.
- [2] Brown-Glaberman U, Dayao Z, Royce M. HER2-targeted therapy for early-stage breast cancer: a comprehensive review[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2014, 28:281-289.
- [3] Fernández-Real J M, Menendez J A, Frühbeck G, Moreno-Navarrete J M, Vazquez-Martín A, Ricart W. Serum HER-2 concentration is associated with insulin resistance and decreases after weight loss[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:14.
- [4] Larsson S C, Mantzoros C S, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2007, 121:856-862.
- [5] Larsson S C, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:1679-1687.
- [6] Friberg E, Orsini N, Mantzoros C S, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2007, 50:1365-1374.
- [7] El-Serag H B, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4:369-380.
- [8] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92:2076-2083.
- [9] Barone B B, Yeh H C, Snyder C F, Peairs K S, Stein K B, Derr R L, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 300:2754-2764.
- [10] Chappell J, Leitner J W, Solomon S, Golovchenko I, Goalstone M L, Draznin B. Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells. Direct and potentiating influence[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:38023-38028.
- [11] Belfiore A, Frittitta L, Costantino A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. Insulin receptors in breast cancer[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 784:173-188.
- [12] Verheus M, Peeters P H, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Olsen A, et al. Serum C-peptide levels and breast cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119:659-667.
- [13] Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:915-928.
- [14] Renehan A G, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13:273-278.
- [15] Vazquez-Martín A, Oliveras-Ferreros C, Menendez J A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells[J]. *Cell Cycle*, 8:88-96.

[本文编辑] 徐佳