

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.010
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0051-05

年龄、体重指数与女性生育因素对 乳腺密度的影响研究*

冯娜娜, 王庆海, 陈雯, 刘秀梅, 于代友

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061001)

摘要: 目的 探讨年龄、体重指数 (BMI) 与女性生育因素对乳腺密度的影响。**方法** 对符合纳入标准且自愿接受全数字乳腺 X 射线检查的女性 5 006 例, 依据第 4 版 ACR BI-RADS 分类系统对乳腺密度进行分型, 分析年龄、BMI 及女性生育因素与乳腺密度间的关系。**结果** 乳腺密度在不同年龄段之间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。BMI、初潮年龄、持续时间、是否绝经、孕次数、母乳喂养时间及活产数在 4 个乳腺密度类型间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而月经周期差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对乳腺密度有影响的因素进行 Logistic 分析显示, 只有年龄、BMI、是否绝经、活产数及母乳喂养时间进入方程, 对乳腺密度类型有影响作用。**结论** 年龄、BMI、是否绝经、活产数及母乳喂养时间对乳腺密度有不同程度影响。

关键词: 乳腺密度; 年龄; 体重指数; 生育因素

中图分类号: R655.8

文献标识码: A

Influence of age, BMI and fertility factors on female breast density*

Na-na Feng, Qing-hai Wang, Wen Chen, Xiu-mei Liu, Dai-you YU

(Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061001, China)

Abstract: Objective To probe into the relationships between female breast density and age, BMI and fertility factors. **Methods** By accepting the digital mammography X-ray examination for 5, 006 female cases and according to the ACR BI-TADS standard in the fourth edition, the breast density assessment was quantified. The relationships of breast density with age, BMI and fertility factors were analyzed. **Results** There were statistical differences in the breast density among different age groups ($P < 0.05$). There were statistical differences among the four groups with different breast density in BMI, menarche age, menstrual duration, pausimenia, gravidity and parity history, breast-feeding time and number of live births ($P < 0.05$); but not in menstrual cycle ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, BMI, pausimenia, number of live births, and breast-feeding time were the influencing factors for breast density. **Conclusions** Age, BMI, pausimenia, breast-feeding duration and number of live births have effects on breast density.

Keywords: breast density; age; BMI; fertility factor

乳腺癌是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤。我国卫生计生委针对全国肿瘤登记点资料进行分析报告显示乳腺癌的发病率已超过其他女性癌症居于首位, 死亡率居第 6 位^[1]。乳腺密度对乳腺癌的预测作用已经受到越来越多的重视^[2], 有研究显示高密度乳腺患

癌风险是低密度者的 4 ~ 6 倍^[3]。年龄、体重指数 (body mass index, BMI) 及女性生育因素多认为与乳腺癌发病有关, 但是否通过影响乳腺密度导致癌症尚不确定。因此本研究着重对女性乳腺密度及其影响因素进行探讨, 以期进一步了解乳腺癌的危险因素及致癌作用。

收稿日期: 2016-12-23

* 基金项目: 河北省科技计划专项资金项目 (No: 152777104D)

[通信作者] 于代友, E-mail: keyanbangongshi@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 10 月 -2012 年 10 月来河北省沧州中西医结合医院接受全数字化乳腺 X 射线摄影 (full-field digital mammography, FFDM) 且临床资料完整的女性 5 006 例, 年龄 22 ~ 85 岁, 中位年龄 43 岁, 平均年龄 (44.22 ± 8.09) 岁。按年龄分为 4 组: ≤ 35 岁组、36 ~ 45 岁组、46 ~ 55 岁组、≥ 56 岁组。

1.1.1 纳入标准 女性, >25 岁; 无其他脏器肿瘤及激素性肿瘤; 依从性好; 可接受钼靶 X 射线摄影。

1.1.2 排除标准 长期服用外源性激素史者; 不配合或依从性低者; 不愿接受钼靶 X 射线摄影者; 正在哺乳、妊娠的女性。

1.2 钼靶摄影

采用美国 GE 公司 Senographe DS 全数字钼铯双靶乳腺 X 射线机, 影像后处理诊断工作站配备 5M 高清晰双竖屏显示器。乳腺密度类型以美国放射学院 (ACR) 2003 年版乳腺影像报告与数据系统 (breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 为标准^[3], 即按照乳腺纤维腺体含量 (X 射线片中密实部分占乳腺面积的比例) 的百分比分为 4 个类型, 脂肪型: 腺体组织 ≤ 25%; 少量腺体型: 腺体组织占 26% ~ 50%; 多量腺体型: 腺体组织占 51% ~ 75%; 致密腺体型: 腺体组织 ≥ 76% 以上 (见图 1 ~ 4)。

为确保图像评估的一致性和准确性, ①病例均采用自动曝光模式, 标准双乳头尾位 (CC)、内外斜位 (MLO) 投照位置; ②应用乳腺诊断专用工作站, 由乳腺组 3 名乳腺影像诊断医师分别独立阅读初评估, 1 名主任医师带领集体复审评价; ③两侧腺体组织不对称时, 按腺体较多一侧记录评估结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 ± 四分位数间距表

示, 比较做方差分析或秩和检验, 等级资料以例数 (百分比) 表示, 比较做秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 影响因素的分析应用无序多分类 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 乳腺密度构成与年龄分布

乳腺密度在不同年龄段之间比较, 差异有统计学意义 ($z = 1\ 647.04$, $P = 0.000$)。同时对 4 种密度类型中任 2 种年龄分布进行比较, 其分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中脂肪型中以 >56 岁组年龄居多; 散在腺体型则多存在于 46 ~ 55 岁组; 不均匀腺体型 59.3% 位于 36 ~ 45 岁组; 高度致密型乳腺 60% 存在于 36 ~ 45 岁组, 其次有 28% 存在于 ≤ 35 岁组。并且任两年龄段乳腺类型分布也不相同。结果表明年龄较低的女性乳腺密度较为致密, 随着年龄增加其乳腺密度呈逐渐降低趋势。见表 1。

2.2 BMI、女性生育因素对不同乳腺密度的影响

结果显示 4 种乳腺密度类型 BMI 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中任 2 种密度类型有差异, 提示 BMI 指数越大, 乳腺密度越低。4 种乳腺密度类型初潮年龄比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中脂肪型与少量型初潮年龄高于多量型和致密型。而月经周期对乳腺密度无明显影响。致密型乳腺组月经持续时间高于其他 3 组。4 种乳腺密度类型中, 乳腺密度越高组绝经者所占比例越低, 即不绝经者乳腺密度较绝经者高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。孕次数在 4 组间差异有统计学意义。4 组活产数不同, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 无序多分类 Logistic 回归分析

将单因素分析中与乳腺密度相关的因素纳入多分类 Logistic 回归模型, 引入水准 0.05, 排除标准 0.10。以乳腺密度分型为因变量, 应用前进法进行筛选, 将有意义的变量纳入模型。结果显示, 初潮年

表 1 腺体密度类型与年龄等级分层 [n=5 006, 例 (%)]

组别	乳腺密度				合计
	≤ 25%	26% ~ 50%	51% ~ 75%	≥ 76%	
≤ 35 岁组	3 (0.6)	31 (5.9)	407 (77.2)	86 (16.3)	527 (10.5)
36 ~ 45 岁组	28 (1.1)	165 (6.4)	2 204 (85.4)	184 (7.1)	2 581 (51.6)
46 ~ 55 岁组	61 (4.5)	256 (18.9)	1 000 (74.1)	34 (2.5)	1 351 (27.0)
≥ 56 岁组	164 (30.0)	274 (50.1)	108 (19.7)	1 (0.2)	547 (10.9)
合计	256 (5.1)	726 (14.5)	3 719 (74.3)	305 (6.1)	5 006 (100.0)

龄、月经周期、月经持续时间及孕次数均未进入模型。由结果可见, 活产数对于不同乳腺密度类型影响不同, 脂肪型人群中活产数影响是致密型的 3.167 倍 ($\hat{OR} : 3.167, 95\% : 2.361 \sim 4.247$)。脂肪型乳腺组中未绝经与绝经相比的 \hat{OR} 值最高 ($\hat{OR} : 7.959, 95\% : 3.364 \sim 18.835$)。针对不同年龄组对乳腺密度的影响

不同, 引入年龄分层, 结果显示年龄每增加一个级别, 对低乳腺密度组的影响弱于对高乳腺密度组的影响。由 BMI 对脂肪型、少量型及多量型的影响可见, 随 BMI 的升高, 乳腺致密的可能性越来越小。母乳喂养因素对脂肪型、少量型及多量型组的影响均高于致密型组。见表 3。

表 2 BMI、女性生育因素对不同乳腺密度的影响

因素	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	初潮年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	周期/ (d, $\bar{x} \pm s$)	持续时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	未绝经/绝经/ 例	孕次数	母乳喂养时间/ (月, $\bar{x} \pm s$)	活产数/例
乳腺密度								
≤ 25%	25.5 ± 3.2	15.6 ± 1.9	29.3 ± 4.9	5.4 ± 1.3	64/192	3	16.0 ± 5.4	2
26% ~ 50%	25.2 ± 3.1	15.2 ± 1.9	29.0 ± 3.8	5.5 ± 1.3	361/365	3	15.2 ± 5.2	2
51% ~ 75%	23.9 ± 2.9	14.7 ± 1.7	28.7 ± 4.5	5.5 ± 1.4	3 379/340	2	13.6 ± 5.6	1
≥ 76%	21.1 ± 2.6	14.5 ± 1.7	28.5 ± 4.0	5.7 ± 1.5	297/8	2	11.8 ± 4.9	1
F/z 值	159.2	35.8	1.5	2.8	1317.9	94.6	35.2	442.2
P 值	0.000	0.000	0.035	0.037	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 脂肪型乳腺密度影响因素的 Logistic 回归分析相关参数

因素	b	S _b	Wald 值	\hat{OR} 值	95%CI		P 值
					下限	上限	
脂肪型							
活产数	1.153	0.150	59.220	3.167	2.361	4.247	0.000
未绝经	2.074	0.439	22.279	7.959	3.364	18.835	0.000
绝经	0 ^b						
≤ 35 岁	-5.814	1.210	23.067	0.003	0.000	0.032	0.000
36 ~ 45 岁	-4.734	1.071	19.522	0.009	0.001	0.072	0.000
46 ~ 55 岁	-3.200	1.055	9.201	0.041	0.005	0.322	0.002
≥ 56 岁	0 ^b						
BMI < 24 kg/m ²	-3.128	0.456	47.081	0.044	0.018	0.107	0.000
BMI 24 ~ 27 kg/m ²	-1.437	0.486	8.738		0.238	0.616	0.003
BMI > 27 kg/m ²	0 ^b						
母乳喂养时间	0.044	0.015	8.505	1.045	1.014	1.076	0.004
少量型							
活产数	0.933	0.138	45.413	2.542	1.938	3.334	0.000
未绝经	1.535	0.403	14.505	4.640	2.106	10.223	0.000
绝经	0 ^b						
≤ 35 岁	-4.691	1.064	19.448	0.009	0.001	0.074	0.000
> 36 ~ 45 岁	-4.081	1.045	15.243	0.017	0.002	0.131	0.000
> 46 ~ 55 岁	-2.628	1.045	6.329	0.072	0.009	0.560	0.012
≥ 56 岁	0 ^b						
BMI < 24 kg/m ²	-3.030	0.430	49.590	0.048	0.021	0.112	0.000
BMI 24 ~ 27 kg/m ²	-1.384	0.463	8.951	0.250	0.101	0.620	0.003
BMI > 27 kg/m ²	0 ^b						
母乳喂养时间	0.044	0.013	10.695	1.045	1.018	1.073	0.001

续表 3

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald 值	OR 值	95%CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
多量型							
活产数	0.513	0.126	16.504	1.670	1.304	2.139	0.000
未绝经	0.562	0.389	2.085	1.755	0.818	3.764	0.149
绝经	0 ^b						
≤ 35 岁	-2.374	1.046	5.151	0.093	0.012	0.723	0.023
36 ~ 45 岁	-1.600	1.040	2.367	0.202	0.026	1.550	0.124
46 ~ 55 岁	-0.990	1.043	0.902	0.372	0.048	2.867	0.342
≥ 56 岁	0 ^b						
BMI < 24 kg/m ²	-2.262	0.417	29.370	0.104	0.046	0.236	0.000
BMI 24 ~ 27 kg/m ²	-0.917	0.450	4.158	0.400	0.166	0.965	0.041
BMI > 27 kg/m ²	0 ^b						
母乳喂养时间	0.031	0.012	7.178	1.032	1.008	1.055	0.007

注：应变量“脂肪型”、“少量型”和“多量型”均以“致密型”作为参照；因素“活产数”和“母乳喂养时间”为连续型变量。

3 讨论

3.1 年龄与乳腺密度

结果显示不同乳腺腺体密度中年龄的比较差异有统计学意义，且随着年龄的增长，其对乳腺密度的影响逐渐增强。在 <35 岁组和 35 ~ 45 岁组中年龄对乳腺密度影响相近，46 ~ 55 岁组急剧下降 4 倍左右。这可能与女性绝经前后身体不同的激素调节有关，绝经前主要受雌、孕激素影响，其中胰岛素样生长因子 I 可与雌激素共同作用，调节乳腺上皮细胞和纤维间质成分生长^[4-6]；绝经后卵巢萎缩，雌、孕激素水平下降，乳腺密度降低，而乳腺密度高者则主要由于催乳素的作用，但机制尚不明确^[7]。年龄对于乳腺密度的作用主要是随着年龄的变化，女性体内激素水平变化带来的影响。

3.2 BMI 与乳腺密度

乳腺致密程度是构成乳腺的细胞间质类型的直接反映，BMI 作为体脂含量的衡量指标，与乳腺 X 射线中区域表现相关，有研究显示 BMI 与透亮区呈正相关，而与密集区呈负相关^[8]。本研究结果显示不同乳腺密度组 BMI 差异有统计学意义，且多因素分析显示 BMI < 24 kg/m² 组主要为致密乳腺；24 ~ 27 kg/m² 组对于致密型乳腺贡献最大，其次为多量型；>27 kg/m² 组则对脂肪型与少量型乳腺贡献最大。原因可能是由于 BMI 越大，体脂含量越高，其中的类固醇可转化为雌激素刺激乳腺组织增殖^[9]。但也有研究显示在调整

了年龄与体重之后，BMI 与乳腺密度无直接关系^[10-11]。也有报道称剧烈运动对乳腺密度有正作用，而这种作用会先于 BMI 发挥作用^[12]。由此可见，BMI 发挥作用原理复杂，需要排除多种因素的干扰才能发现 BMI 与乳腺密度的真实联系。

3.3 女性生育因素与乳腺密度

初潮年龄在不同乳腺密度组不同，多量型与致密型乳腺初潮组初潮年龄均数低于其他两组。这与国内外多项研究结果一致^[13-14]，这些研究还同时显示初潮年龄与乳腺癌关系密切。但本研究经过年龄及 BMI 校正的多因素分析显示，初潮年龄因素均未进入模型，提示初潮年龄对于乳腺密度有一定作用，但这种作用可能受到其他因素影响，而非初潮年龄本身。初潮年龄是否是乳腺癌的危险因素尚需进一步验证。

月经周期在不同乳腺密度组无差别，未进入模型。月经持续时间在致密乳腺组高于其他 3 组。月经周期是一个激素水平不断变化的过程，黄体期大量孕激素促使乳腺容积增大，细胞内水含量增加，可能会对乳腺密度检查产生影响，推测是否月经持续时间长者月经期激素暴露时间及暴露水平高，从而导致乳腺密度增高，但是与乳腺密度有直接关系尚无明确证据。

本研究显示母乳喂养时间在不同密度组差异有统计学意义，脂肪型喂养时间最多，是致密型喂养时间的 1.045 (1.014 ~ 1.076) 倍。提示哺乳与乳腺密

度呈负相关, 这与陈颖等人^[13]对黑龙江地区女性的研究结论一致, 即哺乳后乳腺密度降低。孕次与活产数在不同乳腺密度组差异有统计学意义, 均为脂肪型密度组最高, 且活产数进入模型, 提示是否活产数多同时喂养时间增多导致乳腺密度降低。

绝经与未绝经比例在 4 组间差异有统计学意义。绝经与否对脂肪型密度组贡献最大, 对致密型密度组贡献最小。有研究显示^[14]绝经后女性的乳腺密度降低 2.4%, 且经过激素治疗后又增加 2.4%, 且推测雌孕激素应用与乳腺癌之间的关系是由乳腺密度介导的。绝经本身反映了乳腺组织的退化过程, 绝经后雌孕激素水平降低, 周期性的增殖过程静止, 乳腺组织由萎缩性上皮细胞和脂肪替代^[15]。但有研究显示绝经与否与乳腺密度无相关性^[13]。

总之, 乳腺密度受年龄、BMI 及多种生育因素影响, 部分因素通过乳腺密度发挥致癌作用。对乳腺密度影响因素的研究需进一步明确, 为临床提供更多的理论依据。

参 考 文 献:

- [1] 黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现状 - 全国 32 个肿瘤登记点 2003 ~ 2007 年资料分析报告 [J]. 肿瘤, 2012, 32(6): 435-439.
- [2] 徐卫云, 赵洁玉, 张靖, 等. 女性 X 线乳腺密度的影响因素分析 [J]. 西部医学, 2014, 26(7): 850-854.
- [3] GISKE U, SAMERA A Q. Mammographic density - a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic studies[J]. *Norskepidemiologi*, 2009, 19(1): 59-68.
- [4] BOYD N, MARTIN L, STONE J, et al. A Longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(10): 1048-1053.
- [5] 陈丹珣, 吴爱国. 胰岛素样生长因子 / 胰岛素系统与乳腺癌靶向治疗研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(11): 755-762.
- [6] KLEINBERG D L, BARCELLOS-HOFF M H. The pivotal role of insulin-like growth factor I in normal mammary development[J]. *Endocrinal Metab Clin North Am*, 2011, 40(3): 461-471.
- [7] GREENDALE G A, HUANG M H, URSIN G, et al. Serum prolactin levels are positively associated with mammographic density in postmenopausal women[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105: 337-346.
- [8] AITKEN Z, WALKER K, STEGEMAN B H, et al. Mammographic density and markers of socioeconomic status: a cross-sectional study[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 35.
- [9] LUPULESEU A. Estrogen use and cancer incidence: a review[J]. *Cancer Invest*, 1995, 13(3): 287-292
- [10] PETTERSSON A, GRAFF R E, URSIN G, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a metaanalysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014: 106(5): 1-11.
- [11] HUO C W, CHEW G L, BRITT K L, et al. Mammographic density-a review on the current understanding of its association with breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(3): 479-502.
- [12] PETERS T M, EKELUND U, LEITZMANN M, et al. Physical activity and mammographic breast density in the EPIC-Norfolk cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167(5): 579-585.
- [13] 陈颖, 史春颖, 杨予川, 等. 黑龙江地区女性乳腺密度与乳腺癌的风险因素相关性研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(6): 510-512.
- [14] HADJISAVAS A, LOIZIDOU M A, MIDDLETON N, et al. An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus: a case control study[J]. *BMC Cancer*, 2010, 23(10): 447-457.
- [15] CUZICK J, WARWICK J, PINNEY E, et al. Tamoxifen - induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case - control study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(9): 744-752.

(张蕾 编辑)