未生育女性人群中流产与乳腺癌的关系的 Meta 分析

吴秀娟[1],尚永刚[2],唐 静[1],谢明均[3] (1. 泸州医学院附属医院普通外科,四川 泸州 646000;2. 第三军医大学新桥医院,重庆 400037;3. 宜宾市第一人民医院普通外科,四川 宜宾 644000)

[摘 要] **目的** 通过系统评价及 Meta 分析未生育女性流产与乳腺癌的相关性。**方法** 根据纳入和排除标准,检索 Cochrane 图书馆、PubMed 数据库(时间截止至 2014 年 6 月)关于未生育女性流产和乳腺癌关系的临床队列和病例对照研究文献,运用 STATA 软件对文献中提供的效应值(*RR*或*OR*)及 95% 采用固定效应模型进行合并。**结果** 最终纳入文献 13 篇。Meta 分析结果显示,在未生育女性人群中,流产与乳腺癌发生率之间无统计学意义,*RR* = 0.98,95% *CI*为[0.89,1.08],*P* > 0.05,并且流产次数与乳腺癌的发生并无多大关系。其中人流与乳腺癌关系,自然流产与乳腺癌关系的*RR*及 95% *CI*分别为 0.96[0.88,1.04],*P* > 0.05 和1.01[0.88,1.14],*P* > 0.05。**结论** 在未生育女性人群中,流产并不增加乳腺癌的发生率,且随着流产次数的增加,乳腺癌发生的风险并不升高。

[关键词] 人工流产;乳腺癌;自然流产;未产妇女

[中图分类号] R737.9;R719.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)01-0039-04

Meta-analysis of the relationship between the breast cancer and abortions among nulliparous women

WU Xiu-juan[1], SHANG Yong-gang[2], TANG Jing[1], XIE Ming-jun[3] (1. Department of General Surgery, Affialaied Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou Sichuan 646000, China; 2. Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 3. Department ofGeneral Surgery, the First People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan 644000, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between the risk of breast cancer and abortions among nulliparous women. **Methods** Searched the data of Cochrane Library and PubMed before June 2014 to identify potentially studies which involved the relationship between the risk of breast cancer and abortions among nulliparous women. Data was extracted by two independent authors from each study. STATA software was used for statistical analysis. Calculated the pooled *RR* and 95% *CI* as the assessment of the link between abortions and breast cancer in fixed effects models. **Results** 13 studies were included. The study showed the *RR* and 95% *CI* of the relationship between the risk of breast cancer and abortions was 0.98[0.89,1.08], *P* > 0.05 in nulliparous women, and the number of abortions was not associated with the risk of breast cancer. The *RR* and 95% *CI* of the relationship between the risk of breast cancer and induced abortions or spontaneous abortions were 0.96[0.88,1.04], 1.01[0.88,1.14], respectively. **Conclusion** There is no correlation between breast cancer and abortions among the nulliparous women, and the risk of breast cancer would not increas as the number of abortions increase.

Keywords: abortion; breast cancer; spontaneous abortion; nulliparous women

乳腺癌已超过子宫内膜癌成为危害女性健康的首位恶性肿瘤。2008 年的调查显示,全球有 138 万乳腺癌患者,约占所有肿瘤的 23%[1],其较高的发病率主要与吸烟、饮酒、高脂饮食、肥胖等因素有关。妊娠时体内水平升高,而流产导致乳腺细胞生长所需的雌孕激素骤降,未分化成熟的乳腺细胞可能会受到致癌因素的作用而形成恶性肿瘤,因此认为流产可能是导致乳腺癌的重要原因。同时,许多临床病例对照研究也提示流产是乳腺癌的危险因素[2-3],但仍有许多大型病例对照研究及队列研究认为流产并不增加乳腺癌的发生[4-5],所以流产和乳腺癌的关系一直存在着争议。未生育女性人数逐渐增多,美国的一项研究表明,未生育女性约占 40 ~ 50 岁女性的 20%[6]。而已经证明未生育也是导致乳腺癌的危险因素之一[7],它主要通过改变体内雌孕激素及其受体水平,并能增加激素相关性肿瘤发生的危险[8]。但多项研究结果表明,在从未生育的女性人群中,流产以及流产次数不同,乳腺癌的发生率也不一致[9-12],因此,有必要通过文献搜集,对它们的结论进行系统评价和 Meta 分析,从而得出较一致的结论,为临床提供更充足的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 Cochrane 图书馆、PubMed(时间截止至 2014 年 6 月)等数据库,并以“流产”,“人工流产”,“自然流产”,“未产妇”,“未生育”,“生育因素”联合“乳腺癌”,“乳腺肿瘤”为检索关键

doi:10.11659/jjssx.07E014026

[通讯作者] 谢明均,E-mail:xiemj0206@163.com

[收稿日期] 2014-07-15 [修回日期] 2014-07-26

词或全部字段或标题进行检索,语种为英文,并检索纳入文献的引文和通过其他途径获取尚未发表的文献。以上工作由 2 名研究者独立进行。

1.2 纳入标准

纳入标准主要有:①文献为关于流产与乳腺癌发生关系的英文文献;②研究类型为队列研究和病例对照研究;③研究对象为进行过流产且从未生育患有乳腺癌的患者;④能提取出效应值*OR*或*RR*以及 95% *CI*,或可以通过所提供数据计算获得。

1.3 排除标准

排除标准:①综述、病例报告、动物实验、信件以及非队列研究和非病例对照研究文献;②研究对象为进行过流产的经产妇;③未提供*OR*或*RR*以及 95% *CI*的文献;④与本研究无关的文献。

1.4 数据的提取

由 2 名研究人员单独进行文献检索,根据纳入和排除标准,首先通过阅读标题和摘要决定是否纳入,对不能确定的文献通过阅读全文决定,并对纳入文献的引文进行检索及通过其他途径获取尚未发表的文献,存在纳入分歧时通过讨论解决。并提取以下内容绘制成表:第一作者、发表年份、*OR*或*RR*、95% *CI*,最后对纳入的文献进行质量评价。

1.5 数据分析

使用 STATA 软件进行数据分析。采用*RR*或*OR*及 95% 可信区间作为合并效应尺度,并通过 P 值及 I^2 值进行异质性检验,如存在异质性,则按随机效应模型进行 Meta 分析;若无异质性,则采用固定效应模型进行。并分析纳入文献的敏感性和发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及数据提取结果

通过对以上数据库的检索,最终纳入文献 13 篇[9-21],其中队列研究 5 篇,病例对照研究 8 篇(表 1)。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 未生育女性人流及人流次数与乳腺癌的关系 对关于人流及人流次数与乳腺癌关系的文献进行分析,并根据人流次数进行亚组分析。分析结果显示,各亚组研究间均不存在异质性($P>0.05$,$I^2=0\%$),因此采用固定效应模型,各亚组合并效应尺度*RR*及 95% 可信区间分别为 1.02[0.86,1.17]、0.81[0.61,1.02]、0.97[0.86,1.08],总合并效应*RR*及 95% *CI*为 0.96[0.88,1.04]。因此说明在未生育女性人群中,1 次人工流产及多次人工流产并不增加乳腺癌的发生率(图 1)。

2.2.2 未生育女性自然流产及流产次数与乳腺癌的关系 对纳入文献进行根据自然流产次数进行亚组分析,结果显示各亚组研究间均不存在异质性($P>0.05$,$I^2<50\%$),因此采用固

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表时间	研究类型	*OR/RR*, 95% *CI*	
			人流	自然流产
Daling	1996	队列研究	1.4,0.9 – 2.1	
			Only 1:1.5,1.0 – 2.5	
			2 + :1.2,0.6 – 2.1	
Paoletti	2003	队列研究	0.92,0.68 – 1.25	1.31,0.93 – 1.86
			Only 1:0.95,0.67 – 1.34	1.28,0.84 – 1.96
			2 + :0.87,0.52 – 1.46	1.37,0.79 – 2.36
Rookus	1996	病例对照研究	0.9,0.4 – 2.3	
Wu	2014	病例对照研究	0.75,0.24 – 2.32	
Michels	2007	队列研究	1.19,0.90 – 1.58	0.82,0.55 – 1.21
			Only 1: 1.21,0.89 – 1.64	
			2 + : 1.12,0.62 – 2.02	
Melbye	1997	队列研究	1.04,0.83 – 1.31	
Palmer	2004	队列研究	0.9,0.5 – 1.4	
Robertson	2001	病例对照研究	2.51,0.61 – 10.29	1.41,0.22 – 9.01
			Only 1:3.30,0.64 – 17.04	
			2 + :0.94,0.06 – 15.70	
Rosenberg	1988	病例对照研究	1.3,0.8 – 2.2	0.9,0.5 – 1.5
Lipworth	1995	病例对照研究	0.98,0.56 – 1.73	1.17,0.64 – 2.13
Tang	2000	病例对照研究	1.7,0.6 – 5.4	
Giangreo	2003	病例对照研究	0.69,0.46 – 1.04	1.33,0.64 – 2.77
			Only 1:0.84,0.52 – 1.35	0.59,0.22 – 1.63
			2 + :0.54,0.28 – 1.04	3.47,1.03 – 11.66
Henderson	2008	队列研究	0.95, 0.76 – 1.19	1.04, 0.80 – 1.35
			Only 1:0.98, 0.77 – 1.25	1.17, 0.89 – 1.54
			2 + : 0.86, 0.57 – 1.30	0.68, 0.41 – 1.13

定效应模型,各亚组合*RR*及 95% *CI*分别为 1.11[0.85,1.38]、0.81[0.48,1.14]、1.02[0.84,1.19],总体*RR*及 95% *CI*为 1.01[0.88,1.14]。根据分析结果说明在未生育女性人群中,1 次及多次自然流产也不会增加乳腺癌的发生率(图 2)。

2.2.3 未生育女性人群流产(人流和自然流产)与乳腺癌的关系 我们对纳入文献中关于流产(无论是人流还是自然流产)与乳腺癌关系的文献进行分析。结果表明,在未生育人群中,在不考虑流产次数的条件下,进行流产并不会增加乳腺癌的发生率(*RR*及 95% *CI*为 0.98[0.89,1.08],$P>0.05$)。研究间未发现异质性($P>0.05$,$I^2<0\%$)(图 3)。

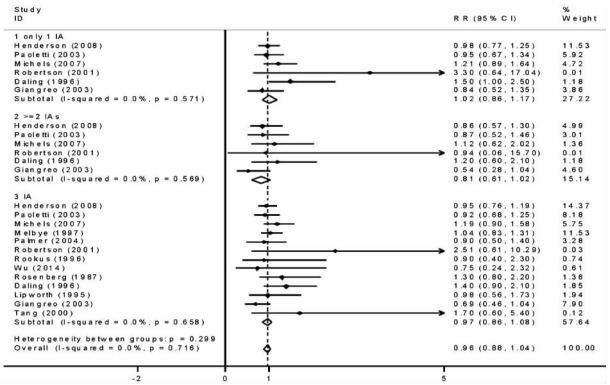


图 1 未生育女性人流及人流次数与乳腺癌的关系森林图

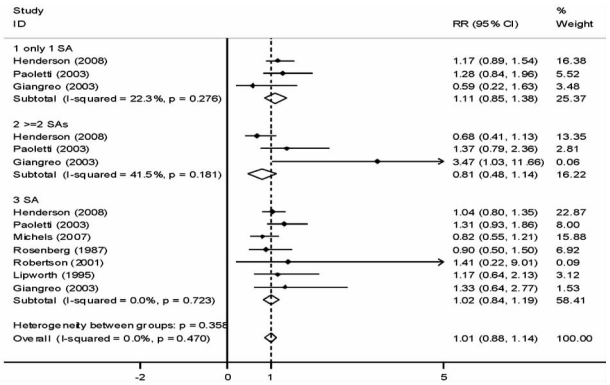


图 2 未生育女性自然流产及流产次数与乳腺癌的关系森林图

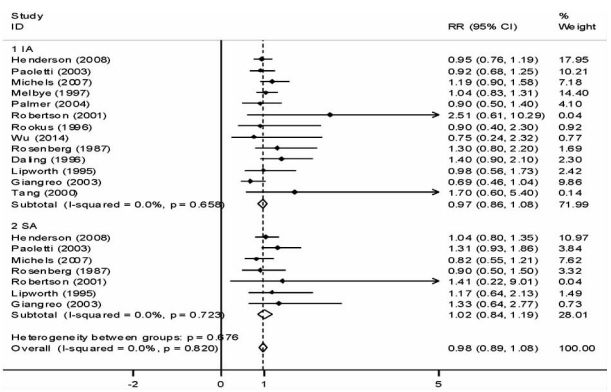


图 3 未生育女性流产与乳腺癌的关系森林图

2.3 敏感性分析

对纳入的 13 篇文献进行敏感性分析,依次去掉各纳入文献,对总体结果影响均较小,故认为各纳入文献敏感性较低(图 4)。

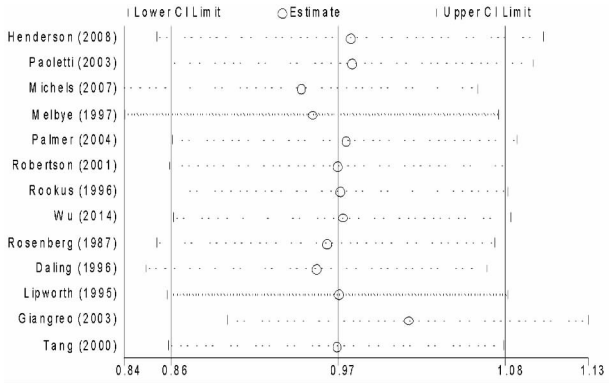


图 4 各纳入文献的敏感性分析

2.4 发表偏倚

Begg 漏斗图显示未发现明显发表偏倚,各纳入文献均位于漏斗图之内(图 5),同时,Egger 检验也未发现发表偏倚($P=0.501$)。

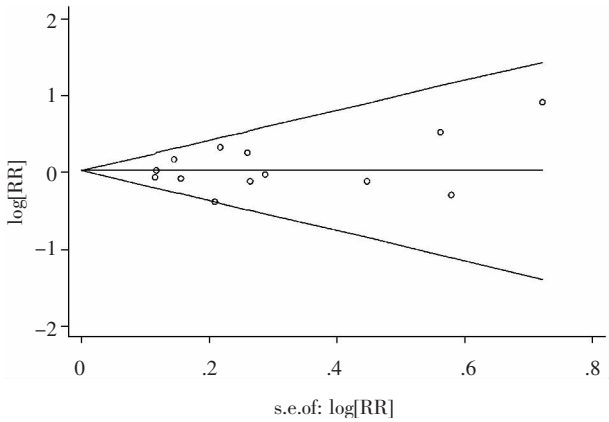


图 5 纳入文献发表偏倚漏斗图

3 讨论

乳腺癌是多种因素综合作用的结果,其中生活方式、遗传基因突变与乳腺癌的关系较为明确。学者们对生育因素与乳腺癌的关系研究较多,而一生中从未生育是乳腺癌发生较为常见的因素,与 25 岁之前就已经生育的经产妇相比,未生育的绝经后女性的乳腺癌发生率高出 20% ~40%[22]。同时,动物研究表明,与无生育的大鼠相比,足月产大鼠乳腺中致癌物质较少,促使乳腺细胞分化,并提高了 DNA 修复的能力[23-24],因此说明,未生育是乳腺癌发生的高危因素。目前关于流产与乳腺癌关系的研究结果并不一致,有人认为两者有关,而有的人则认为无关[25-26]。虽然许多系统评价对两者的关系进行了综合分析,但结果仍然有差异,这可能与纳入文献的研究人群、方法学质量参差不齐有关。关于未产妇女流产与乳腺癌关系同样存在着争议,而到目前为止,尚无关于这方面文献的系统评价。为了明确未生育人群进行流产是否会增加乳腺癌的发生率,于是我们对关于未产妇女流产及流产次数

与乳腺癌的关系进行系统评价综合分析,结果表明,无论是人工流产还是自然流产,都并未增加未生育妇女乳腺癌的发生率。

我们根据流产次数及流产类型进行亚组分析,只进行一种流产方式(只进行人流或自然流产)时,无论进行多少次流产,均不会增加未生育女性乳腺癌的发生率,且与流产类型无关。这说明,在未生育女性中,流产及流产次数与乳腺癌的发生并无多大关系。

我们对纳入文献进行异质性检验、敏感性分析及发表偏倚分析,结果显示异质性较小,敏感性较低,不存在明显发表偏倚,说明各研究的纳入、排除标准较一致,本研究结果具有一定的代表性。纳入的研究中,几乎都对流产类型及流产次数进行了分类统计,减少了病例报告偏倚,较好的体现了流产与乳腺癌的"剂量-效应关系"。但各研究的纳入人群、研究方法以及文献质量不同,这些均可能会影响到研究结果。因此需进行更多关于未生育女性流产与乳腺癌关系的多中心、大样本临床研究。

通过研究我们发现,在未生育女性人群中,流产并不增加乳腺癌的发病率,需要进行更多的临床及动物实验进行探讨。先前尚无人对未生育女性流产与乳腺癌关系进行系统综合评价,且各单个研究可能存在偏倚,因此需进行更多的多中心大样本临床研究。

[参考文献]

[1] Ferlay J, Shin HR, Braye F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN. 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.

[2] Ozmen V, Ozcinar B, Karanlik H, et al. Breast cancer risk factors in Turkish women—a University Hospital based nested case control study[J]. World J Surg Oncol, 2009, 7: 37.

[3] Jiang AR, Gao CM, Ding JH, et al. Abortions and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women in Jiangsu Province of China [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 33-35.

[4] Reeves GK, Kan SW, Key T, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: results from the EPIC study [J]. Int J Cancer, 2006, 119(7): 1741-1745.

[5] Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition[J]. Int J Cancer, 2010, 127(2): 442-451.

[6] Dye JL. Fertility of American women: 2006 [J]. Washington, DC: US Census Bureau, 2008, 145(3): 158-161.

[7] Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, et al. Risk factors for breast cancer in elderly women[J]. Am J Epidemiol, 2004, 160(9): 868-875.

[8] Schonfeld SJ, Pfeiffer RM, Lacey JV Jr, et al. Hormone-related risk factors and postmenopausal breast cancer among nulliparous versus parous women: an aggregated study[J]. Am J Epidemiol, 2011, 173(5): 509-517.

[9] Daling JR, Brinton LA, Voigt LF, et al. Risk of breast cancer among white women following induced abortion[J]. Am J Epidemiol, 1996, 144(4): 373-380.

[10] Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study[J]. Int J Cancer, 2003, 106(2): 270-276.

[11] Rookus MA, van Leeuwen FE. Induced abortion and risk for breast cancer: reporting (recall) bias in a Dutch case-control study[J]. Journal of the National Cancer Institute, 1996, 88(23): 1759.

[12] Wu JQ, Li YY, Ren JC, et al. Induced abortion and breast cancer: results from a population-based case control study in China[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014, 15(8): 3635-3640.

[13] Michels KB1, Xue F, Colditz GA, et al. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(8): 814-820.

[14] Mads Melbye, Jan Wohlfahrt, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer[J]. N Engl J Med, 1997, 336(2): 81-85.

[15] Palmer JR, Wise LA, Adams-Campbell LL, et al. A prospective study of induced abortion and breast cancer in African-American women[J]. Cancer Causes Control, 2004, 15(2): 105-111.

[16] Robertson C, Van Den Donk M, Primic-Zakelj M, et al. The association between induced and spontaneous abortion and risk of breast cancer in Slovenian women aged 25~54[J]. Breast, 2001, 10(4): 291-298.

[17] Rosenberg L, Palmer JR, Kaufman DW, et al. Breast cancer in relation to the occurrence and time of induced and spontaneous abortion[J]. Am J Epidemiol, 1988, 127(5): 981-989.

[18] Lipworth L, Katsouyanni K, Ekbom A, et al. Abortion and the risk of breast cancer: a case-control study in Greece[J]. Int J Cancer, 1995, 61(2): 181-184.

[19] Tang MT, Weiss NS, Malone KE. Induced abortion in relation to breast cancer among parous women: a birth certificate registry study[J]. Epidemiology, 2000, 11(2): 177-180.

[20] Mahue-Giangreco M, Ursin G, Sullivan-Halley J, et al. Induced abortion, miscarriage, and breast cancer risk of young women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12(3): 209-214.

[21] Henderson KD, Sullivan-Halley J, Reynolds P, et al. Incomplete pregnancy is not associated with breast cancer risk: the California Teachers Study[J]. Contraception, 2008, 77(6): 391-396.

[22] Sweeney C, Blair CK, Anderson KE, et al. Risk factors for breast cancer in elderly women[J]. Am J Epidemiol, 2004, 160(9): 868-875.

[23] Russo J, Moral R, Balogh GA, et al. The protective role of pregnancy in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(3): 131-142.

[24] Russo J, Balogh GA, Russo IH. Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(1): 51-66.

[25] Rowland S. Misinformation on abortion[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2011, 16(4): 233-240.

[26] 陶 苹, 胡耀月, 黄 源, 等. 亚裔女性乳腺癌危险因素的Meta分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(2): 164-169.

(编辑:左艳芳)