

血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展的关系

卜寒莉¹, 刘钊², 陆召军¹, 高修银¹, 孙燕茹¹, 谢翼¹

1. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学附属医院甲乳外科, 江苏 徐州 221000

摘要: **目的** 探讨血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展的关系,为乳腺癌的预防和治疗提供新的思路。**方法** 采用回顾性研究方法,选取2014年1月至2016年10月徐州医科大学附属医院甲乳外科手术治疗的632例乳腺癌患者为研究对象,收集术前血脂资料和病理资料并随访病情至2019年11月。根据术后随访情况将患者分为疾病进展组($n=68$)与疾病无进展组($n=564$),比较两组患者血脂水平与临床病理资料的差异,分析不同血脂亚组与乳腺癌患者各临床病理特征的关联;采用Log-rank检验和Cox生存分析,分析影响乳腺癌术后疾病进展的独立危险因素。**结果** 共有145例乳腺癌患者诊断为高脂血症,相较于非高脂血症487例患者,高脂血症乳腺癌患者肿瘤分期较高($P=0.014$),非Luminal型分子分型($P=0.043$)及细胞核增殖抗原Ki-67高表达的发生率较高($P=0.019$)。Cox生存分析结果显示,高脂血症($HR=1.871, 95\% CI: 1.153 \sim 3.309, P=0.011$)、肿瘤Ⅲ期($HR=13.657, 95\% CI: 5.797 \sim 32.175, P<0.01$)、非Luminal型分子分型($HR=2.191, 95\% CI: 1.335 \sim 3.596, P=0.002$)、Ki-67高表达($HR=2.322, 95\% CI: 1.138 \sim 4.735, P=0.021$)是乳腺癌患者术后疾病进展的独立危险因素。与非高脂血症乳腺癌患者相比,高脂血症乳腺癌患者术后出现疾病进展的风险高($HR=1.871, 95\% CI: 1.153 \sim 3.039$),预后差。**结论** 血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展相关,乳腺癌患者术前高脂血症提示其术后出现疾病进展的可能性大,需定期随访,密切观察。

关键词: 乳腺癌; 血脂异常; 疾病进展; 肿瘤分期; Luminal型分子分型; 细胞核增殖抗原Ki-67

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)01-0043-05

Association between dyslipidemia and postoperative disease progression in breast cancer patients

BU Han-li*, LIU Zhao, LU Zhao-jun, GAO Xiu-yin, SUN Yan-ru, XIE Yi

* Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Corresponding author: LU Zhao-jun, E-mail: L23@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between dyslipidemia and disease progression in patients with breast cancer after operation, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of breast cancer. **Methods** The clinical data of 632 patients with breast cancer who received breast surgery in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2014 to October 2016 were retrospectively analyzed. The preoperative blood lipid level and pathological data were collected, and all the patients were followed up until November 2019. According to the postoperative follow-up, the patients were divided into progression group ($n=68$) and non-progression group ($n=564$). The differences of blood lipid levels and pathological data between the two groups were compared, and the relationship between different blood lipid subgroups and pathological characteristics of breast cancer patients was analyzed. Log-rank test and Cox survival analysis were used to analyze the independent risk factors of disease progression after breast cancer surgery. **Results** A total of 145 patients with breast cancer were diagnosed as hyperlipidemia. Compared with 487 patients without hyperlipidemia, patients with hyperlipidemia had higher tumor stage ($P=0.014$), higher incidence of non-Luminal molecular typing ($P=0.043$) and high expression of Ki-67 ($P=0.019$). Survival analysis showed that hyperlipidemia ($HR=1.871, 95\% CI: 1.153 \sim 3.309, P=0.011$), tumor stage III ($HR=13.657, 95\% CI: 5.797 \sim 32.175, P<0.01$), non-Luminal molecular typing ($HR=2.191, 95\% CI: 1.335 \sim 3.596, P=0.002$), and high expression of Ki-67 ($HR=2.322, 95\% CI: 1.138 \sim 4.735,$

$P=0.021$) were independent risk factors for postoperative disease progression of breast cancer patients. Compared with non-hyperlipidemic breast cancer patients, hyperlipidemic breast cancer patients had a higher risk of postoperative disease progression ($HR=1.871, 95\% CI: 1.153-3.039$), and poor prognosis. **Conclusions** Dyslipidemia is associated with disease progression after breast cancer surgery. Preoperative hyperlipidemia in breast cancer patients suggests that they have a high possibility of disease progression after surgery, which needs regular follow-up and close observation.

Keywords: Breast cancer; Dyslipidemia; Disease progression; Tumor stage; Luminal molecular typing; Ki-67

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81602321)

乳腺癌是我国女性最常见的肿瘤,严重威胁女性身心健康。据我国国家癌症中心数据显示,中国女性乳腺癌发病率为28.77/10万,病死率为6.35/10万,分别位居女性癌症发病率第1位,病死率第5位^[1]。乳腺癌术后疾病进展是患者治疗失败的主要原因,威胁乳腺癌患者生存时间。很多研究表明,血脂代谢与乳腺癌关系密切,27-羟基胆固醇(27-HC)、瘦素、脂联素、磷脂酰肌醇等血脂代谢成分参与乳腺癌形成与进展^[2-3]。肥胖与乳腺癌、结直肠癌等癌症存在因果关系^[4],肥胖人群常常伴随血脂异常。目前关于血脂异常与乳腺癌的研究较少,本文着眼于临床常见血脂指标与乳腺癌患者术后疾病进展的关系,探讨血脂异常在乳腺癌患者术后疾病进展的可能价值,对乳腺癌诊治的临床实践提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,选择2014年1月至2016年10月于徐州医科大学附属医院甲乳外科接受根治手术治疗的女性乳腺癌患者为研究对象。纳入标准(需同时满足以下4项):首次因乳腺癌行根治手术;临床病理资料完整,行免疫组化检测;术前1周内行血脂水平的检测;术后病理证实为浸润性非特殊性乳腺癌,包括浸润性小叶癌、浸润性导管癌、硬癌、髓样癌(无大量淋巴细胞浸润)等。排除标准(符合以下任意一项):术前行乳腺癌相关化疗、放疗及内分泌治疗;未行腋淋巴结清扫术;已有远处转移或复发的乳腺癌患者;合并其他恶性肿瘤病史;长期服用降脂或降糖药物,有原发性高脂血症、甲状腺疾病、肾脏疾病、肝脏疾病等影响血脂代谢的相关疾病;妊娠或哺乳期女性;临床资料不完整。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。相关治疗获得患者或其近亲属同意。

1.2 数据采集及检测 收集患者年龄、绝经情况、体质指数(BMI)、高血压病史、糖尿病病史、血清血脂检测结果、病理分期、分子分型、细胞核增殖抗原Ki-67表达情况等数据。所有患者均在术前1周内进行清

晨空腹抽血,血清标本均采用全自动生化分析仪进行检测,检测项目包含血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。患者病理资料包括肿瘤分期、分子分型及Ki-67表达情况等检测均在本院病理科进行。通过乳腺癌患者门诊或住院化验、相关影像学检查、病理活检等临床资料并结合电话随访,追踪患者术后至2019年11月1日疾病进展情况。按照实体瘤反应评价标准进行疾病进展的评估。接受根治手术的乳腺癌患者术后一旦出现新发病灶或非靶病灶发生恶性即为疾病进展。若出现疾病进展即为本研究终点,未出现疾病进展以2019年11月1日为研究终点,以“月”为单位。

1.3 数据整理及分组 根据绝经情况、血脂水平、肿瘤分期、分子分型、Ki-67表达情况及术后随访结果对入选患者进行分组。根据绝经情况分为绝经组及未绝经组。根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[5]将血清TC ≥ 6.224 mmol/L, TG ≥ 2.320 mmol/L, LDL-C ≥ 4.116 mmol/L, HDL-C < 1.040 mmol/L分别定义高TC血症、高TG血症、高LDL-C血症、低HDL-C血症,满足以上任意一条即诊断为高脂血症,并据此对乳腺癌患者进行分组。根据《乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》^[6]对乳腺癌病理结果进行肿瘤分期,分为I期、II期、III期;对乳腺癌患者进行分子分型,按雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体(HER2)的表达与否,分为激素受体阳性型(进一步分为Luminal A与Luminal B两个亚型)、HER2过表达型及三阴性(ER、PR、HER2三种受体均阴性)乳腺癌。病理科实验室采用Ki-67高增殖指数($>20\%$)标准,将Ki-67 $\leq 20\%$ 的病例纳入Ki-67低表达组,将Ki-67 $>20\%$ 的病例纳入Ki-67高表达组。根据随访结果将乳腺癌患者分为疾病进展组和疾病无进展组。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据若满足正态性及方差齐性,用独立样本 t 检验进行组间比较;

计数资料采用例数(构成比)表示,采用 χ^2 检验或Fisher检验进行组间比较。采用Log-rank检验对可能影响乳腺癌术后疾病进展的因素进行单因素生存分析。通过基于累计风险函数的图示法判定资料满足等比例风险,采用Cox生存分析分析血脂异常对乳腺癌患者术后疾病进展的影响。采用双侧检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 乳腺癌患者临床病理资料比较 本研究共纳入632例乳腺癌患者,在随访时间内,有68例(10.8%)患者出现疾病进展,疾病无进展564例。两组患者在年龄、BMI及绝经、高TC血症、低HDL-C血症发生率上差异无统计学意义(P 均 >0.05)。疾病进展组乳腺癌患者高TG血症、高LDL-C血症、高脂血症发生率均高于疾病无进展组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。疾病进展组与疾病无进展组患者在肿瘤分期、分子分型及Ki-67表达情况上差异有统计学意义(P 均 <0.01)。见表1。

2.2 血脂异常与乳腺癌各临床病理特征的关系 632例乳腺癌患者中有145例(22.9%)符合高脂血症的诊断标准,高脂血症乳腺癌患者年龄、BMI、绝经发生率均高于非高脂血症(P 均 <0.01)。相较于非高脂血症患者,高脂血症乳腺癌患者肿瘤分期较高($P = 0.014$),非Luminal型分子分型($P = 0.043$)及Ki-67高表达的发生率较高($P = 0.019$)。见表2。

2.3 影响乳腺癌术后进展的单因素生存分析 采用

表1 乳腺癌患者各临床病理资料与术后疾病进展的关系 例(%)

| 指标 | 疾病进展组 (n=68) | 疾病无进展组 (n=564) | t/χ^2 值 | P 值 |
|---|-----------------|-------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 51.31 ± 10.69 | 51.36 ± 10.31 | 0.040 | 0.968 |
| BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 24.54 ± 3.51 | 24.46 ± 3.55 | 0.174 | 0.862 |
| 高TC血症 | 12(17.5) | 71(12.6) | 1.361 | 0.243 |
| 高TG血症 | 11(16.2) | 43(7.6) | 5.680 | 0.017 |
| 高LDL-C血症 | 11(16.2) | 36(6.4) | 8.455 | 0.004 |
| 低HDL-C血症 | 2(2.9) | 542(96.1) | - | 1.000 |
| 高脂血症 | 29(42.6) | 116(20.6) | 16.734 | <0.001 |
| 已绝经 | 33(48.5) | 259(45.9) | 0.166 | 0.684 |
| 肿瘤分期 | | | | |
| I期 | 6(8.8) | 216(38.3) | | |
| II期 | 15(22.1) | 251(44.5) | 94.064 | <0.001 |
| III期 | 47(69.1) | 97(17.2) | | |
| 分子分型 | | | | |
| Luminal型 | 40(58.8) | 424(75.2) | | |
| 非Luminal型 | 28(41.2) | 140(24.8) | 8.316 | 0.004 |
| Ki-67 | | | | |
| 低表达 | 9(13.2) | 208(36.9) | | |
| 高表达 | 59(86.8) | 356(63.1) | 15.047 | <0.001 |

Log-rank检验对可能影响乳腺癌术后疾病进展的因素进行单因素生存分析,结果显示,是否高脂血症、肿瘤分期、分子分型、Ki-67表达水平与乳腺癌患者术后疾病进展有关(P 均 <0.01)。见表3。

2.4 影响乳腺癌术后进展的Cox生存分析 在Log-rank检验的基础上进行Cox生存分析,将非高脂血症、肿瘤分期I期、Luminal型分子分型、Ki-67低表达设置为参照变量,结果发现,高脂血症、III期肿瘤、非Luminal型分子分型、Ki-67高表达是乳腺癌患者术后疾病进展的独立危险因素($P < 0.05, P < 0.01$)。与非高脂血症乳腺癌患者相比,高脂血症乳腺癌患者术

表2 乳腺癌患者各临床病理因素与高脂血症的关系 例(%)

| 指标 | 高脂血症 (n=145) | 非高脂血症 (n=487) | t/χ^2 值 | P 值 |
|---|-----------------|------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 55.79 ± 9.49 | 50.04 ± 10.23 | 6.040 | <0.001 |
| BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 25.59 ± 3.58 | 24.13 ± 3.47 | 4.402 | <0.001 |
| 已绝经 | 94(64.8) | 198(40.7) | 26.262 | <0.001 |
| 肿瘤分期 | | | | |
| I期 | 45(31.0) | 177(36.3) | | |
| II期 | 54(37.2) | 212(43.5) | 8.547 | 0.014 |
| III期 | 46(31.8) | 98(20.2) | | |
| 分子分型 | | | | |
| Luminal型 | 97(66.9) | 367(75.4) | | |
| 非Luminal型 | 48(33.1) | 120(24.6) | 4.100 | 0.043 |
| Ki-67 | | | | |
| 低表达 | 38(26.2) | 179(36.8) | | |
| 高表达 | 107(73.8) | 308(63.2) | 5.515 | 0.019 |

表3 影响乳腺癌患者术后疾病进展的单因素生存分析

| 指标 | 例数(%) | 平均疾病无进展生存(月) (95%CI) | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|-----------|-------------------------|------------|--------|
| 高脂血症 | 145(22.9) | 60.01(56.653~63.363) | 17.354 | <0.001 |
| 已绝经 | 292(46.2) | 64.19(62.284~66.103) | 0.028 | 0.633 |
| 肿瘤分期 | | | | |
| I期 | 222(35.1) | 68.64(67.539~69.740) | | |
| II期 | 266(42.1) | 67.40(66.098~68.709) | 103.208 | <0.001 |
| III期 | 144(22.8) | 53.54(49.532~57.554) | | |
| 分子分型 | | | | |
| Luminal型 | 464(73.4) | 66.11(64.926~67.293) | | |
| 非Luminal型 | 168(26.6) | 60.70(57.494~63.897) | 9.652 | 0.002 |
| Ki-67 | | | | |
| 低表达 | 217(34.3) | 68.20(67.005~69.389) | | |
| 高表达 | 415(65.7) | 62.81(61.071~64.557) | 15.311 | <0.001 |

表4 影响乳腺癌患者术后疾病进展的Cox生存分析

| 变量 | β | SE | Wald | P | HR | 95% CI |
|-----------|---------|-------|--------|--------|--------|----------------|
| 高脂血症 | 0.627 | 0.247 | 6.421 | 0.011 | 1.871 | 1.153 ~ 3.039 |
| 肿瘤分期 | | | | | | |
| II | 0.745 | 0.483 | 2.377 | 0.123 | 2.106 | 0.817 ~ 5.429 |
| III | 2.614 | 0.437 | 35.750 | <0.001 | 13.657 | 5.797 ~ 32.175 |
| 非Luminal型 | 0.784 | 0.253 | 9.620 | 0.002 | 2.191 | 1.335 ~ 3.596 |
| Ki-67高表达 | 0.842 | 0.364 | 5.365 | 0.021 | 2.322 | 1.138 ~ 4.735 |

注:将非高脂血症、I期肿瘤、Luminal型分子分型、Ki-67低表达设置为参照变量。

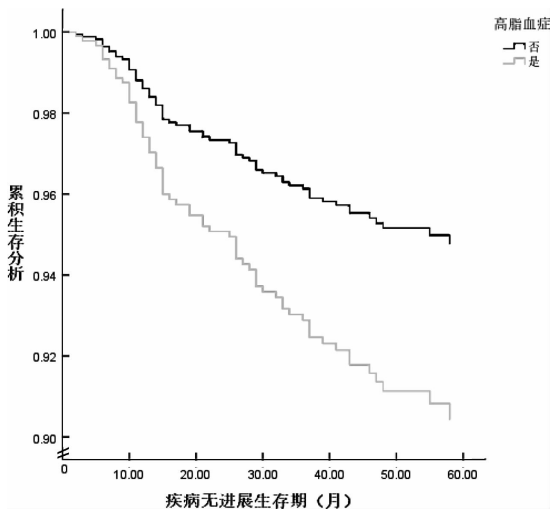


图1 高脂血症与乳腺癌患者术后疾病进展的Cox生存曲线图
后出现疾病进展的风险高($HR = 1.871$, $95\% CI$:
 $1.153 \sim 3.039$),预后差。见表4、图1。

3 讨论

近年来,我国居民的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显增加,据中国疾病预防控制中心对全国16万余成年居民的调查分析显示,2014年我国成人血脂异常患病率较2002年大幅度上升^[7]。血脂异常是心脑血管疾病的危险因素,但越来越多的研究发现在肿瘤患者中存在血脂代谢异常,许多原癌基因及抑癌基因参与血脂代谢的调控。本研究关注血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展的关系,选择乳腺癌病理类型中最常见也是预后较差的浸润性非特殊性乳腺癌患者作为研究对象,因乳腺癌患者术后第1个疾病进展高峰时间是术后2~3年,故本研究选定的随访时间至少为术后3年。本研究发现在随访时间内共有10.8%的乳腺癌患者出现疾病进展,这和我国乳腺癌流行病学调查结果一致^[8],在此基础上进一步研究血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展的关系。

肿瘤分期、分子分型等是影响乳腺癌患者预后的重要因素^[9],研究发现血脂代谢与乳腺癌患者肿瘤分期、分子分型、Ki-67表达等存在相关性,进而联系到血脂代谢与乳腺癌预后的关系。魏丽娟等^[10]通过对1081例乳腺癌患者临床资料分析发现,Ⅲ~Ⅳ期乳腺癌患者的TG水平显著高于0~Ⅱ期乳腺癌患者,发现血脂代谢与乳腺癌病理分期存在关联,可能的原因是胆固醇的内源性合成增加以满足肿瘤细胞异常增殖对高浓度的脂质及其前体物质来合成细胞膜的需求^[11]。而且乳腺生长发育主要受雌激素水平的控制,高浓度的血脂水平能够降低循环中性激素结合球蛋白含量,使体内游离雌二醇增多,可以刺激乳

腺上皮细胞的增生与分化,并诱导其恶性转变,促进乳腺癌的复发和转移^[12]。本研究也发现,相较于非高脂血症患者,高脂血症乳腺癌患者肿瘤分期较高。李瑞青等^[13]发现与激素受体阳性乳腺癌患者相比,分子分型为三阴型的乳腺癌患者TC和LDL-C水平显著升高。Gallagher等^[14]发现来自非Luminal型乳腺癌细胞肿瘤在高循环LDL-C浓度的小鼠中比LDL-C水平较低的小鼠中具有更高LDL-C受体的表达,摄取更多的LDL-C,非Luminal型乳腺癌细胞血脂合成和储存的数量与Luminal型乳腺癌细胞不同,这在一定程度上可说明不同乳腺癌亚型血脂代谢存在差异的原因。本研究也发现高脂血症乳腺癌患者非Luminal型比例较高,而非Luminal型乳腺癌患者预后常常较差。陈妮娜等^[15]发现乳腺癌患者Ki-67表达水平与血清LDL-C、TC、载脂蛋白 β 呈正相关,与血清HDL-C呈负相关。本研究也发现高脂血症乳腺癌患者中Ki-67高表达的比例较非高脂血症乳腺癌患者高。不同Ki-67表达水平下血脂代谢存在差异,提示血脂代谢与乳腺癌预后具有相关性。

上文探讨了血脂异常与乳腺癌患者各临床病理特征的关系,间接提示高脂血症乳腺癌患者术后出现疾病进展的可能性大,但无法说明血脂异常是乳腺癌增殖发展的危险因素还是结果事件。因此本研究对632例乳腺癌患者进行了至少3年的随访调查,发现高脂血症是乳腺癌患者术后疾病进展的独立危险因素。Rodrigues等^[16]对244例乳腺癌患者的前瞻性研究中发现,诊断时高水平LDL-C乳腺癌患者预后较差。Lofterød等^[17]发现,三阴性乳腺癌患者5年总生存比例在最高三分位数TG和最低三分位数TG水平上存在差异(65% vs 84%, $P < 0.05$),在HER2阳性乳腺癌患者中,诊断前TG水平与总生存率呈负相关。本研究与这些研究结果一致,均发现高血脂水平乳腺癌患者预后较差。

关于血脂代谢与乳腺癌发生发展的相关机制尚不完全明晰,目前其研究方向主要集中在以下几个方面。血脂代谢产物在乳腺癌的发生发展中起着重要作用。27-HC充当ER受体的激动剂,可以增加ER阳性乳腺癌细胞的体外增殖,在小鼠乳腺癌模型中增加27-HC可以减少肿瘤潜伏期并增加肿瘤生长^[2]。27-HC还可以增加乳腺癌远端转移部位多形核中粒细胞和 $\gamma\delta$ -T细胞的数量,抑制其免疫环境,以促进乳腺癌的转移^[18]。Kawashima等^[19]研究发现磷脂酰肌醇的脂肪酸成分与乳腺癌浸润、淋巴结转移、乳腺癌原发肿瘤部位免疫检查点通路密切相关。乳腺癌

相关脂肪细胞的研究也是其中的一个研究方面。肿瘤的发生、生长及转移与肿瘤所处的内外环境有着密切关系,乳腺癌相关脂肪细胞为乳腺癌细胞提供代谢底物,介导对治疗的抵抗,同时乳腺癌相关脂肪细胞也受到来自乳腺癌细胞内分泌及旁分泌信号的影响,与巨噬细胞形成冠状结构,脂肪分解增强,释放游离脂肪酸,分泌包括瘦素、脂联素在内的各种脂肪素,重塑肿瘤细胞代谢过程,促进乳腺癌的发生、增殖、侵袭和转移^[20]。HDL-C也可通过丝裂原活化蛋白激酶等途径参与许多信号通路来促进乳腺癌细胞的增殖、迁徙和侵袭^[21]。

综上所述,本研究结果提示血脂异常与乳腺癌患者术后疾病进展密切相关,高脂血症乳腺癌患者术后出现疾病进展的可能性大,控制血脂、均衡膳食、保持健康的生活方式对乳腺癌的防治具有重要的积极意义。

参考文献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.

[2] Nelson ER. The significance of cholesterol and its metabolite, 27-hydroxycholesterol in breast cancer[J]. Mol Cell Endocrinol,2018,466:73-80.

[3] Quiroga-Morales LA, Sat-Muñoz D, Martínez-Herrera BE, et al. Obesity and adipocytokines in breast cancer and benign breast disease[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc,2018,56(3):246-254.

[4] Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden[J]. CA Cancer J Clin, 2019,69(2):88-112.

[5] 赵水平.《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》要点与解读[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(10):827-829.

[6] 国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗规范(2018年版)[EB/OL]. (2018-12-20). <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/upload-file/2018/12/20181225162152958.docx>.

[7] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163,641 adults[J]. Int J Cardiol,2018,260:196-203.

[8] 刘玲玲,林芳,韩耀风,等. 不同分子分型乳腺癌术后复发转移风险及其时间分布规律[J]. 中国卫生统计,2017,34(1):7-10,14.

[9] 杜瑞,郝红艺,郭玉娟,等. 39例妊娠相关乳腺癌的病理特征及分子分型[J]. 热带医学杂志,2018,18(7):91-94.

[10] 魏丽娟,张弛,张寰,等. 血脂代谢水平与乳腺癌发病风险的病例-对照研究[J]. 中华预防医学杂志,2016,50(12):1091-1095.

[11] Munir MT, Ponce C, Powell CA, et al. The contribution of cholesterol and epigenetic changes to the pathophysiology of breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2018,183:1-9.

[12] 孔令泉,李欣,厉红元,任国胜,吴凯南. 关注乳腺癌患者血脂异常的诊断与防治[J]. 中华内分泌外科杂志,2017(2):89-91,96.

[13] 李瑞青,陈洁静,杜稼苓,等. 三阴性和激素受体阳性乳腺癌患者血脂水平相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(11):799-802.

[14] Gallagher EJ, Zelenko Z, Neel BA, et al. Elevated tumor LDLR expression accelerates LDL cholesterol-mediated breast cancer growth in mouse models of hyperlipidemia[J]. Oncogene,2017,36(46):6462-6471.

[15] 陈妮娜,范怡畅,尚昆,等. 血清血脂及载脂蛋白浓度与乳腺癌分子分型及Ki-67表达水平的相关性研究[J]. 首都医科大学学报,2019,40(2):191-194.

[16] Rodrigues Dos Santos C, Fonseca I, Dias S, et al. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression[J]. BMC Cancer,2014,14:132.

[17] Lofterød T, Mortensen ES, Nalwoga H, et al. Impact of pre-diagnostic triglycerides and HDL-cholesterol on breast cancer recurrence and survival by breast cancer subtypes[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):654.

[18] Baek AE, Yu YA, He S, et al. The cholesterol metabolite 27 hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells[J]. Nat Commun,2017,8(1):864.

[19] Kawashima M, Tokiwa M, Nishimura T, et al. High-resolution imaging mass spectrometry combined with transcriptomic analysis identified a link between fatty acid composition of phosphatidylinositols and the immune checkpoint pathway at the primary tumour site of breast cancer[J]. Br J Cancer,2020,122(2):245-257.

[20] 魏金丽,邵志敏. 乳腺癌相关的脂肪细胞[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2019,13(6):321-325.

[21] Pan B, Ren H, Ma Y, et al. High-density lipoprotein of patients with type 2 diabetes mellitus elevates the capability of promoting migration and invasion of breast cancer cells[J]. Int J Cancer,2012,131(1):70-82.

收稿日期:2020-03-31 编辑:叶小舟