

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.04.022

术前血脂异常和非转移性乳腺癌患者临床病理参数的相关性和临床意义*

游俊浩¹ 崔美琦² 刘 辉¹ 李 方¹ 颜 兵^{1△}

(1 解放军总医院海南医院肿瘤科 海南 三亚 572000; 2 解放军总医院海南医院门诊部 海南 三亚 572000)

摘要 目的:分析术前血脂(总胆固醇[Total cholesterol, TC]、甘油三酯[Triglyceride, TG]、高/低密度脂蛋白胆固醇[High/Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C/LDL])异常和乳腺癌患者临床病理参数的相关性。**方法:**根据纳入排除标准收集我院自2013年1月-2017年1月经病理证实的乳腺病例共224例,其中浸润性乳腺癌88例(病例组),乳腺良性疾病136例(对照组),收集患者年龄、肿瘤位置、肿瘤细胞分化程度、肿瘤标记物(癌胚抗原、CA153、CA125)、TNM分期、肿瘤体积、阳性/活检淋巴结数、Luminal分型、初潮年龄、绝经状态、生育子女数、体重指数(BMI)、体表面积(BSA)等临床病理参数,同时收集术前1月内患者血脂检测结果进行统计分析。**结果:**①病例组术前TC值($p=0.02$)、HDL-C/LDL值($p=0.04$, $p=0.00$)与对照组相比差异具有统计学意义;②术前TC取值为4.62 mmol/L、TG取值为0.92 mmol/L、LDL取值为2.86 mmol/L时预测乳腺癌的灵敏度分别为54.5%、69.3%和61.6%,特异度分别为32.4%、45.9%和33%,曲线下面积分别为0.62(95%CI: 0.54-0.69, $p=0.00$)、0.64(95%CI: 0.57-0.71, $p=0.00$)和0.64(95%CI: 0.56-0.73, $p=0.00$);③以上述取值为分割点分析,在病例组中TG和LDL升高更多见于BMI(分别为: 21.66 ± 3.09 vs 25.11 ± 3.37 , $p=0.00$; 22.99 ± 3.70 vs 24.91 ± 3.48 , $p=0.03$)偏高的患者,而TC和TG升高更多见于已绝经患者(分别为 $p=0.01$; $p=0.00$)的患者。**结论:**乳腺癌患者术前存在一定程度血脂异常,该异常对协助诊断乳腺癌具有一定意义,术前BMI偏高和已绝经的患者存在TG和LDL值异常升高的可能性更大。

关键词:乳腺癌;总胆固醇;甘油三酯;高低密度脂蛋白胆固醇;低密度脂蛋白胆固醇

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)04-704-06

Correlation of Dyslipidemia with the Clinicopathological Parameters of Non-metastatic Breast Cancer Patients and its Clinical Significance*

YOU Jun-hao¹, CUI Mei-q², LIU Hui¹, LI Fang¹, YAN Bing^{1△}

(1 Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China;

2 Department of Out-patient, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya, Hainan, 572000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation of dyslipidemia (Total cholesterol [TC], triglyceride [TG] with high/low density lipoprotein cholesterol [HDL-C/LDL]) and clinicopathological parameters in non-metastatic breast cancer patients and its clinical significance. **Methods:** 224 pathologically confirmed breast disease cases were collected from January 2013 to 2017 in our hospital according to the including and excluding criteria, among them are 88 cases of breast cancer (case group) and 136 paralleled breast benign lesions (control group). Clinicopathological parameters including age, tumor location, tumor cell differentiation, tumor markers (Carcinoembryonic antigen [CEA], Carbohydrate antigens 125 [CA125], Carbohydrate antigens 153 [CA153]), TNM stage, tumor size, positive/resected lymph node numbers, luminal style, menarche age, menopausal status, children numbers, body mass index (BMI) and body surface area (BSA) of those patients, were recorded and further analyzed in line with the data of serum lipids 1 month before surgery. **Results:** ① Significant differences in pre-operative total cholesterol ($p=0.02$), HDL-C/LDL ($p=0.04$ / $p=0.00$) could be found between case group and control group; ② With a cut-off value for pre-operative TC at 4.62 mmol/L, TG at 0.92 mmol/L and LDL at 2.86 mmol/L, the sensitivity to detected cancer is 54.5%, 69.3% and 61.6% and the specificity is 32.4%, 45.9% and 33% respectively, the corresponding AUC is 0.62 (95%CI: 0.54-0.69, $p=0.00$), 0.64 (95%CI: 0.57-0.71, $p=0.00$) and 0.64 (95%CI: 0.56-0.73, $p=0.00$); ③ With aforementioned cut-off value, high value of TG and LDL was more prevalent in high BMI (21.66 ± 3.09 vs 25.11 ± 3.37 , $p=0.00$; 22.99 ± 3.70 vs 24.91 ± 3.48 , $p=0.03$, respectively) patients in cases group, in addition, high value of TC and TG was more detectable in postmenopausal (with respective $p=0.01$ and $p=0.00$) patients. **Conclusions:** Pre-operative dyslipidemia was commonly found in breast cancer and could play a role in collaborative diagnosis, high BMI and postmenopausal patients before surgery were more likely to present aberrant high value of TG and LDL.

* 基金项目: 三亚市医疗卫生创新项目(2018YW06、2016YW08); 海南省自然科学基金项目(817352);

国家自然科学基金项目(81503391)

作者简介: 游俊浩(1981-), 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 乳腺癌、卵巢癌、胃肠道恶性肿瘤的临床防治研究,

电话: 15692537366, E-mail: 24103936@qq.com

△通讯作者: 颜兵(1985-), 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌的临床防治和分子机制,

电话: 15692537019, E-mail: y_bing41@163.com

(收稿日期: 2018-04-30 接受日期: 2018-05-27)

Key words: Breast cancer; Total cholesterol; Triglyceride; High density lipoprotein cholesterol; Low density lipoprotein cholesterol**Chinese Library Classification(CLC):** R730.7 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2019)04-704-06

前言

目前,乳腺癌仍是严重威胁我国女性生命健康的恶性肿瘤之一^[1],既往研究表明肥胖、饮食结构、缺乏运动以及由此带来的血脂异常是乳腺癌发病的危险因素,然而局限于研究方案、干扰因素等多方面的原因,目前对血脂异常和乳腺癌发生、发展的确切关系仍存在较大争论^[2]。比如,国外相关研究支持总胆固醇(Total cholesterol, TC)升高和乳腺癌发病和死亡均存在正相关,也有研究得出了相反的结论^[3-6]。有研究关注了甘油三酯(Triglyceride, TG)^[5]、高/低密度脂蛋白胆固醇(High/Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C/LDL)等^[7,8]。我国学者的相关研究结论也不一致^[9,10]。本研究拟在既往研究结论基础上分析了术前血脂异常和非转移性乳腺癌患者部分临床病理参数的联系。

1 材料与方法

1.1 患者筛选

收集我院自2013年1月-2017年1月经病理确诊的非转移性浸润性乳腺癌病例(病例组),排除病理类型为非浸润性癌、复发性癌、转移性癌的病例;排除既往检验发现血脂异常或因基础病(如心脑血管疾病、糖尿病等)进行过降脂治疗的病例;排除术前6个月内口服已知明显影响血脂药物代谢(如避孕药)的病例;排除术前接受新辅助治疗(包括放疗、化疗、内分泌治疗等)的病例,同时收集该时段经病理证实为良性乳腺疾病的病例(对照组),所有患者具有较为完整的临床病理资料,无关键数据缺失。

1.2 患者临床病理资料收集和血脂检测

收集患者相关的临床病理资料,具体包括年龄、肿瘤位置、肿瘤细胞分化程度、肿瘤标记物(癌胚抗原、CA153、CA125)、TNM分期、肿瘤体积、阳性/活检淋巴结个数、Luminal分型、初潮年龄、绝经状态、生育子女数、体重指数(Body Mass Index, BMI)、体表面积(Body Surface Area, BSA)等临床病理参数。其中肿瘤标记物检测方法如前所述^[11];TNM分期根据AJCC第7版进行;Luminal分型按2015St Gallen标准进行^[12];对于免疫组化(同时未行FISH)检测未能确定Luminal分型

的患者划为不确定型;BMI和BSA计算方法如前所述^[12]。血脂检测方法根据我院标准,流程如下:清晨未进食状态下使用含EDTA-3.6 mg真空采血管收集患者静脉血5 mL,采用罗氏酶比色法试剂盒检测,检测仪器为cobas c 702全自动生化分析仪。

1.3 统计学分析

所有数据均采用SPSS20.0进行分析,计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本资料t检验分析;分类资料采用卡方检验,理论频数不足取最大似然比。各个不同血脂异常对乳腺癌的诊断价值采用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC),诊断的敏感性、特异性等均通过最佳分割点计算。所有数据均由两位独立医师录入以保证数据准确,采取四舍五入法取小数点后两位,双侧 $P < 0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 患者基本情况及数据缺失分析

经回顾共收集有效病例224例,其中病例组88例,对照组136例,病例组年龄范围26-74岁,平均49.27岁;对照组年龄范围11-68岁,平均36.63岁。病例组肿瘤位于左侧48例,右侧40例;对照组病变位于左侧65例,右侧53例,双侧18例,对照组病种从高到低依次为纤维腺瘤88例,纤维腺病20例,腺病合并腺瘤10例,乳头状瘤8例,炎症3例,囊肿、分页状肿瘤各2例,乳腺结节、交界性肿瘤、脂肪瘤各1例。在病例组中,部分数据存在缺失,主要有SBR分级缺失29例,CEA、CA125各缺失6例,CA153缺失7例,T分期缺失1例,肿瘤体积缺失3例,阳性淋巴结数缺失2例,活检淋巴结数缺失1例,Luminal分型缺失2例,初潮年龄缺失4例,生育子女数缺失6例,高/低密度脂蛋白胆固醇各缺失15例;在对照组中,甘油三酯缺失1例,高/低密度脂蛋白胆固醇各缺失30例。

2.2 病例组术前TC、HDL-C/LDL相比对照组存在差异

如表1所示,病例组术前TC、HDL-C/LDL和对照组相比存在明显的统计学差异,病例组术前TC和LDL升高比例、HDL-C/LDL维持的比例均高于对照组,两组术前TG异常比例比较无明显统计学差异。

表1 病例组和对照组术前血脂异常的差异

Table 1 Comparison of the differences of serum lipid between case group and control group

Parameters	Number	Case group	Control group	P
TC				0.02*
Decreased	1	0	1	
Normal	204	75	129	
Increased	19	13	6	
TG				0.07
Decreased	1	0	1	
Normal	187	69	119	
Increased	34	19	15	

HDL-C				0.04*
Decreased	31	14	17	
Normal	109	50	59	
Increased	39	9	30	
LDL				0.00*
Normal	145	51	94	
Increased	34	22	12	

Note: *Significant statistical differences.

2.3 术前 TC、TG、LDL 对乳腺癌的预测价值

以最佳分割点取值,当术前 TC 取值为 4.62 mmol/L(图 1.A)、TG 取值为 0.92 mmol/L (图 1.B)、LDL 取值为 2.86 mmol/L

(图 1.D)时,预测乳腺癌的灵敏度分别为 54.5%、69.3%、61.6%,特异度分别为 32.4%、45.9%、33%,曲线下面积分别如图所示, HDL-C 对预测乳腺癌无明显统计学意义(图 1.C)。

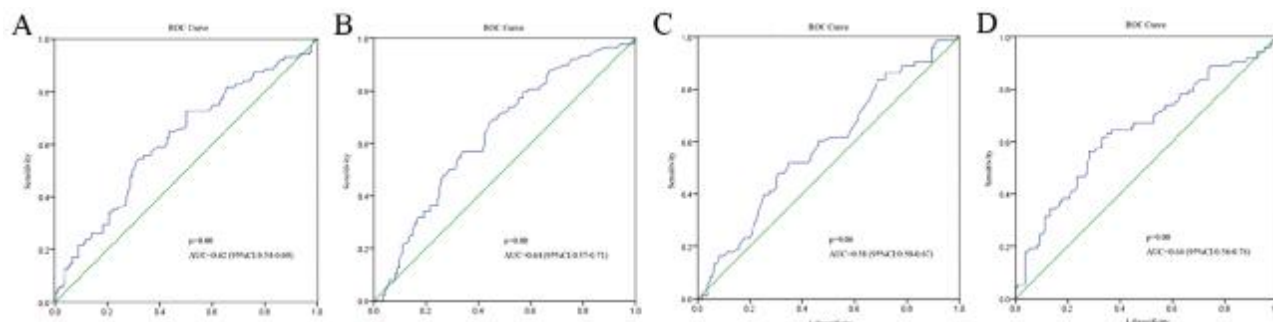


图 1 术前血脂 ROC 曲线(A.TC,B.TG,C.HDL-C,D.LDL)

Fig.1 ROC of preoperative serum lipid (A.TC, B.TG, C.HDL-C, D.LDL)

2.4 以最佳分割点取值分析术前血脂在不同乳腺癌临床病理参数中分布差异

以上述最佳分割点取值,将术前 TC、TG、LDL 分为正常和升高两类,分别对比其在乳腺癌患者不同病理参数中的差异发现,TC 在不同的 N 分期中存在统计学差异,进一步分析显示 TC 在 N0 或 N2 以上的淋巴结分期比例更高 (将 N2-3 合并为

N2 与 N0、N1 比较结果为 N0:N1 [$\chi^2=10.38$, $p=0.00$]; N1:N2 [$\chi^2=9.96$, $p=0.00$]; N0:N2 [$\chi^2=6.27$, $p=0.43$])。TG 升高的患者具有生育子女数量较多、BMI 和 BSA 较高的特征,LDL 升高多见于 BMI 升高患者。此外 TC、TG 升高均在已绝经患者的比例明显增多(表 2)。

表 2 以最佳分割点取值分析术前血脂在不同乳腺癌临床病理参数中分布

Table 2 Distribution of preoperative serum lipid in different clinicopathological parameters of breast cancer patient classified by optimal cut point

	TC				TG				LDL			
	Normal	Increased	Statistics	P	Normal	Increased	Statistics	P	Normal	Increased	Statistics	P
Age			$\chi^2=1.09$	0.30			$\chi^2=3.38$	0.07			$\chi^2=0.00$	1.00
≤ 35	5	2			5	2			2	4		
> 35	35	46			24	57			25	42		
Tumor Location			$\chi^2=0.61$	0.43			$\chi^2=1.65$	0.20			$\chi^2=0.35$	0.56
Left	20	28			13	25			16	24		
Right	20	20			16	24			11	22		
SBR stage			$\chi^2=1.13$	0.57			$\chi^2=1.25$	0.54			$\chi^2=1.30$	0.52
I	2	2			1	3			2	2		
II	15	22			9	28			10	20		
III	10	8			7	11			7	7		
CEA level			$\chi^2=0.06$	0.81			$\chi^2=1.77$	0.18			$\chi^2=0.00$	1.00
Normal	36	40			27	49			24	38		
Increased	2	4			0	6			2	4		
CA125 level			$\chi^2=0.35$	0.56			$\chi^2=0.00$	1.00			$\chi^2=0.00$	1.00
Normal	36	39			25	50			24	38		

Increased	2	5			2	5			2	4		
CA153 level			$\chi^2=0.00$	1.00			$\chi^2=1.61$	0.20			$\chi^2=0.00$	1.00
Normal	36	41			24	53			25	39		
Increased	2	2			3	1			1	2		
T stage			$\chi^2=3.41$	0.33			$\chi^2=2.79$	0.42			$\chi^2=1.64$	0.65
1	19	24			14	29			16	23		
2	17	22			14	25			9	20		
3	2	0			1	1			0	1		
4	1	2			0	3			1	2		
Tumor volume			$t=1.49$	0.14			$t=0.06$	0.95			$t=-0.19$	0.85
	5.63±	3.46±			4.49±	4.40±			3.57±	3.85±		
	8.03	4.32			6.49	6.28			5.19	6.16		
N stage			$\chi^2=14.13$	0.00*			$\chi^2=5.06$	0.17			$\chi^2=5.81$	0.12
0	20	33			14	39			13	32		
1	16	4			9	11			9	6		
2	3	6			5	4			4	4		
3	1	5			1	5			1	4		
Positive lymph node numbers			$t=-0.31$	0.76			$t=0.62$	0.54			$t=0.70$	0.49
	2.03±	2.35±			2.68±	1.98±			2.76±	1.91±		
	5.20	4.61			5.99	4.23			6.32	3.85		
Resected lymph node numbers			$t=-0.20$	1.00			$t=-0.48$	0.63			$t=-0.88$	0.38
	19.21±	19.21±			18.62±	19.50±			18.35±	19.93±		
	6.29	9.30			7.18	8.50			5.65	9.74		
TNM stage			$\chi^2=3.97$	0.26			$\chi^2=2.14$	0.55			$\chi^2=2.68$	0.44
0	1	0			0	1			1	0		
1	12	16			7	21			10	14		
2	21	19			15	25			10	22		
3	6	13			7	12			6	10		
Luminal stage			$\chi^2=2.81$	0.73			$\chi^2=7.55$	0.18			$\chi^2=3.24$	0.66
A	8	7			3	12			5	7		
B	16	16			15	17			11	13		
C	5	6			3	8			3	6		
D	1	4			1	4			1	3		
E	2	1			2	1			2	1		
Uncertain	8	12			4	16			5	14		
Menarche age			$t=0.46$	0.65			$t=-1.41$	0.16			$t=1.18$	0.24
	14.28±	14.11±			13.81±	14.37±			14.62±	14.14±		
	1.65	1.74			1.82	1.61			1.42	1.74		
Menopausal status			$\chi^2=6.37$	0.01*			$\chi^2=8.10$	0.00*			$\chi^2=3.51$	0.06
Not yet	29	22			23	28			19	22		
Yes	11	26			6	31			8	24		
Children numbers			$t=-0.85$	0.40			$t=-2.32$	0.02*			$t=-0.58$	0.57
	1.67±	1.83±			1.44±	1.89±			1.74±	1.86±		
	0.93	0.77			0.87	0.80			1.01	0.73		
BMI			$t=-1.37$	0.17			$t=-4.62$	0.00*			$t=-2.22$	0.03*
	23.39±	24.45±			21.66±	25.11±			22.99±	24.91±		
	3.69	3.58			3.09	3.37			3.70	3.48		

BSA		t=-1.47	0.15		t=-2.53	0.01*		t=-1.55	0.12
	1.62±	1.67±		1.60±	1.68±		1.62±	1.67±	
	0.13	0.15		0.14	0.14		0.15	0.14	

Note: * Significant statistical differences.

3 讨论

既往不论是基础研究还是临床观察均发现血脂不同成分异常和乳腺癌发病存在一定关系。比如在体外细胞研究中, Antalis 等通过选择 ER 阴性 (MDA-MB-231 和 MDA-MB-436) 和阳性的(MCF-7)乳腺癌细胞株进行探索,发现 LDL 促进肿瘤细胞增殖的能力似乎和癌细胞 ER 表达状况有关^[13],而 Paillass 等研究发现胆固醇酰基转移酶抑制剂可以降低癌细胞的增殖和侵袭能力^[14]。然而,也有研究发现不论是 ER 阴性还是阳性的细胞株的增殖能力,均对于 LDL 抑制剂敏感^[15],提示 LDL 介导的乳腺癌细胞增殖可能还存在其他途径。在体外动物实验中, Liaverias 等研究发现 TC 不仅可加速肿瘤形成,而且似乎和肿瘤的侵袭性和血管形成能力呈现一定相关性^[16];在此基础上, Lu 等进一步揭示了 LDL 和肿瘤增殖、转移和血管形成的关系^[17]。Gallagher 等在高血脂症动物模型中发现肿瘤细胞高表达 LDL 受体可以加速 LDL 介导的肿瘤细胞增殖^[18]。有意思的是,既往大量的临床观察发现胆固醇和乳腺癌发病存在潜在联系,但其具体作用机制仍然不清楚。2013 年, Nelson 等研究发现一种胆固醇主要初级代谢产物 -27- 羟胆固醇,可模仿雌激素功能进而对激素受体阳性的乳腺癌细胞起到推动作用^[19,20],进一步揭示 TC 异常和乳腺癌发生、发展可能的内在联系^[21]。在临床研究中, Kapil 等通过一项包含 160 例绝经前女性的病例对照研究发现 TC 和 TG 相比对照组均有所升高^[22]。更有意思的是, Dai 等通过对 221 例三阴性乳腺癌患者分析,发现术前高 TG/HDL 比例相比单纯高 TG 似乎更能预示此类患者的不良预后^[23]。而在 BIG 1-98 试验中, Borgquist 等通过对 8010 例早期绝经后激素受体阳性的女性研究发现他莫昔芬治疗可以降低 TC, 对于此类患者在辅助内分泌治疗同时行降 TC 治疗可以显著延长无病生存期和复发时间^[24],本研究结果发现绝经似乎是 TC 升高的促成因素,但并未发现 TC 升高在不同分期患者中的比例存在明显统计学差异。因此,对于这些患者在行抗肿瘤治疗同时行降脂治疗是否能带来临床获益未来仍需进一步临床试验证实。

LDL 是 TC 的重要组成部分,理论上其在乳腺癌发生、发展中的作用和 TC 一致,事实上除了在体外实验中确实发现 LDL 可促进乳腺癌细胞增殖、迁移等生物学行为外^[25];在临床观察中也发现 LDL 在绝经后妇女中可能是乳腺癌发病的危险因素^[6]。在本研究中, LDL 异常似乎在绝经患者中并无明显统计学差异,但这可能和本研究样本量较小有关。除 TC 和 LDL 之外, HDL 在乳腺癌中获得了大量关注,其中不乏大样本前瞻性研究,如 Kucharska 等在 ARIC 队列研究中通过对 7575 例女性随访发现 HDL 下降可能在绝经前妇女中对乳腺癌有危险因素指示作用^[26]; Furberg 等通过对参与挪威 EBBA 试验的 206 例 25-35 岁之间的年轻女性调查发现,低 HDL 似乎和不良的激素表达状态有关,同时可能增加女性体内雌激素水平^[27]。我国学

者 Li 等对 1044 例乳腺癌分析发现术前 HDL 降低是乳腺癌发病的危险因素,在多因素分析中 HDL 降低和更差的 OS 存在明显关联^[28];与之类似,我国学者 Fan 等进一步对 1391 例手术患者(394 例三阴性乳腺癌,855 例非三阴性)发现,确诊时 HDL 低水平对于三阴性乳腺癌患者来说预示着更差的预后,而在非三阴性患者中则不然^[29]。然而在本研究中并未发现 HDL-C 对乳腺癌患者存在诊断价值,也未发现 HDL-C 在不同的临床病理参数间分布存在差异,可能和某些尚未发现的混杂因素有关。

TG 是血脂的重要组成部分之一,既往对于 TG 在乳腺癌发生、发展中的作用研究相对较少,我国学者通过对 1044 例手术患者进行研究,发现术前 TG 是乳腺癌发病的危险因素,在多因素分析中,术前 TG 降低和更差的 DFS 有关^[28],提示 TG 在乳腺癌中仍可能具有重要意义。本研究发现在绝经后、BMI 较高的患者中 TG 升高更为明显,似乎提示患者体质的改变可能影响 TG 水平进而和临床病理参数存在影响。

尽管目前对血脂异常和乳腺癌关系多以“因果关系”推导,但事实上在乳腺癌发生发展及诊治过程中,已发现化疗、内分泌治疗等多种因素均可影响血脂代谢,但研究结果同样不尽一致,例如 Hong 等对 1203 例使用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂(阿那曲唑或来曲唑)作为辅助治疗的绝经后早期乳腺癌患者进行调查发现,他莫昔芬能显著增加脂肪肝发病率,后者和高 TG 和低 HDL 紧密相连^[30];而 Shien 等进一步一项通过前瞻性的 II 期临床试验,在 44 例绝经后 ER 阳性 Her-2 阴性患者中观察托瑞米芬和来曲唑辅助治疗对血脂代谢的阴性,结果表明托瑞米芬对于此类患者血脂代谢和骨代谢的效果均优于来曲唑,两者结果似乎相矛盾^[31]。更为重要的是,因为诊治措施导致的血脂代谢异常对乳腺癌反过来是否存在影响目前尚不得而知。在我国 2017 年版《绝经后早期乳腺癌患者血脂异常管理的中国专家共识》中已对绝经后早期乳腺癌患者血脂管理做出了详细的指导^[32],考虑到目前血脂异常在乳腺癌中研究结论的复杂性,目前对更晚期的患者是否适用这些治疗仍存在疑问,未来仍需大量的临床研究来进一步证实。

本研究发现非转移性乳腺癌患者术前存在一定血脂异常, TC、TG、LDL 对乳腺癌辅助诊断有一定意义。此外, TC、TG 升高在绝经后患者中比例较高,而 TG、LDL 升高在 BMI 较高的患者中比例较高,提示不同的状态的血脂异常可能随患者具体临床参数不同而不同,结合既往血脂异常对乳腺癌发病影响的研究结论,推断针对不同时期妇女开展相关降脂肪治疗可能对降低乳腺癌发病有一定作用,但仍需进一步临床试验证实。

参考文献(References)

- [1] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-289
- [2] Touvier M, Fassier P, His M, et al. Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. Br J Nutr, 2015, 114(3): 347-357

- [3] Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1592-1598
- [4] Melvin JC, Seth D, Holmberg L, et al. Lipid profiles and risk of breast and ovarian cancer in the Swedish AMORIS study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(8): 1381-1384
- [5] Vatten LJ, Foss OP. Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24,329 Norwegian women[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(8): 2341-2346
- [6] Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(19): 2264-2271
- [7] Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(6): 483-488
- [8] Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2004, 96(15): 1152-1160
- [9] 全吉钟, 冯燕, 王云峰, 等. 血脂水平与乳腺癌发生的临床关系研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(1): 109-110
- [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] 颜兵, 刘辉, 游俊浩, 等. 海南省部分地区胃肠道恶性肿瘤患者临床病理特征分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(8): 556-560
- [12] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546
- [13] Antalis CJ, Arnold T, Rasool T, et al. High ACAT1 expression in estrogen receptor negative basal-like breast cancer cells is associated with LDL-induced proliferation [J]. *Breast Cancer Res Treatment*, 2010, 122(3): 661-670
- [14] Paillasse MR, de Medina P, Amouroux G, et al. Signaling through cholesterol esterification: a new pathway for the cholecystokinin 2 receptor involved in cell growth and invasion [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(11): 2203-2211
- [15] Warner GJ, Stoudt G, Bamberger M, et al. Cell toxicity induced by inhibition of acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase and accumulation of unesterified cholesterol [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(11): 5772-5778
- [16] Llaverias G, Danilo C, Mercier I, et al. Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1): 402-412
- [17] Lu CW, Lo YH, Chen CH, et al. VLDL and LDL, but not HDL, promote breast cancer cell proliferation, metastasis and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 130-138
- [18] 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
- [19] Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS, et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology [J]. *Science*, 2013, 342(6162): 1094-1098
- [20] Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(12): 649-655
- [21] Warner M, Gustafsson JA. On estrogen, cholesterol metabolism, and breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(6): 572-573
- [22] Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, et al. Total cholesterol and triglyceride levels in patients with breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(1): 129-130
- [23] Dai D, Chen B, Wang B, et al. Pretreatment TG/HDL-C ratio is superior to triacylglycerol level as an independent prognostic factor for the survival of triple negative breast cancer patients [J]. *J Cancer*, 2016, 7(12): 1747-1754
- [24] Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern TP, et al. Cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and breast cancer outcome in the BIG 1-98 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1179-1188
- [25] dos Santos CR, Domingues G, Matias I, et al. LDL-cholesterol signaling induces breast cancer proliferation and invasion [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 16
- [26] Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, et al. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study[J]. *Ann Epidemiol*, 2008, 18(9): 671-677
- [27] Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(1): 33-40
- [28] Li X, Tang H, Wang J, et al. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer[J]. *Breast*, 2017, 32: 1-6
- [29] Fan Y, Ding X, Wang J, et al. Decreased serum HDL at initial diagnosis correlates with worse outcomes for triple-negative breast cancer but not non-TNBCs[J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(2): e200-207
- [30] Hong N, Yoon HG, Seo DH, et al. Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score-matched cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 103-114
- [31] Shien T, Doihara H, Sato N, et al. Serum lipid and bone metabolism effects of Toremifene vs. Letrozole as adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer patients: results of a multicenter open randomized study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(2): 269-275
- [32] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理血脂异常管理共识专家组. 绝经后早期乳腺癌患者血脂异常管理的中国专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(1): 72-77