

基于孟德尔随机化分析多种代谢指标与乳腺癌发生的潜在因果关系

刘思影¹, 王菲¹, 吴礼泽^{2,3}, 薛华英^{2,3}, 申宁宁³, 马文霞³, 王晨^{3*} (¹山西医科大学公共卫生学院, 太原 030001; ²山西医科大学第二临床医学院病理科; ³山西医科大学第二医院病理科; *通讯作者, E-mail: wangchen8877322@163.com)

摘要: 目的 利用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法,探究多种代谢指标与乳腺癌发病风险之间的潜在因果关系。方法 本研究共纳入13种代谢指标为暴露因素,其遗传工具变量来源于相应的全基因组关联研究数据库(GWAS),结局数据为乳腺癌来自芬兰数据库(FinnGen)。筛选符合MR三大核心假设的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量,并以逆方差加权法(IVW)为主要分析方法,结合MR-Egger回归、加权中位数法、加权模式及简单模式综合评估暴露与结局的因果关系。采用多效性检验、异质性检验及“留一法”敏感性分析以确保MR结果的可靠性。结果 在13种暴露因素中,载脂蛋白A-V(apoA-V)、低密度脂蛋白中甘油三酯与总脂质的比例(TG/LDL total lipid)、高血压、舒张压(DBP)、体质量指数(BMI)以及经BMI校正的腰臀比(WHRadjBMI)为乳腺癌发生的保护因素;胰岛素原和胰岛素受体为乳腺癌发生的危险因素;甘油三酯(TG)、载脂蛋白B(apoB)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇水平(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均未发现与乳腺癌存在统计学意义的因果关系。敏感性分析结果显示,工具变量不存在显著的水平多效性、异质性,且MR估计值不受单个SNP的影响。结论 胰岛素原和胰岛素受体与乳腺癌发病风险升高有关,apoA-V、TG/LDL total lipid、高血压、DBP、BMI、WHRadjBMI与乳腺癌发病风险降低有关,提示机体不同代谢指标与乳腺癌发病风险之间存在差异。

关键词: 代谢指标; 乳腺癌; 孟德尔随机化; 血脂; 血压; 血糖; 体质量指数; 单核苷酸多态性

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1007-6611(2026)03-0250-08 DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.002

Causal relationship between metabolic parameters and breast cancer by Mendelian randomization method

LIU Siying¹, WANG Fei¹, WU Lize^{2,3}, XUE Huaying^{2,3}, SHEN Ningning³, MA Wenxia³, WANG Chen^{3*} (¹School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Pathology, Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University; ³Department of Pathology, Second Hospital of Shanxi Medical University; *Corresponding author, E-mail: wangchen8877322@163.com)

Abstract: *Objective* To explore the potential causal relationship between multiple metabolic parameters and the risk of breast cancer using Mendelian randomization(MR) method. *Methods* A total of 13 metabolic parameters were enrolled as exposure factors in this study. The genetic instrumental variables for these factors were derived from the corresponding Genome-Wide Association Study (GWAS) databases, and the outcome data for breast cancer were obtained from the FinnGen database. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) that conformed to the three core assumptions of MR were screened as instrumental variables. The inverse variance weighted (IVW) method was adopted as the primary analytical approach, and MR-Egger regression, the weighted median (WM) method, the weighted mode method and the simple mode method were combined to comprehensively evaluate the causal relationships between exposures and outcome. Pleiotropy test, heterogeneity test and leave-one-out sensitivity analysis were performed to ensure the reliability of MR results. *Results* Among the 13 exposure factors, apolipoprotein A-V (apoA-V), the ratio of triglycerides to total lipids in low-density lipoprotein (TG/LDL total lipid), hypertension, diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), and waist-hip ratio adjusted for BMI (WHRadjBMI) were identified as protective factors for breast cancer. Proinsulin and insulin receptor (INSR) were confirmed as risk factors for breast cancer. No causal relationship with statistical significance was found between breast cancer and the remaining parameters, including triglycerides (TG), apoB, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The results of sensitivity analyses showed that there was no significant horizontal pleiotropy or heterogeneity in the selected instrumental variables, and the MR effect estimates were not affected by any individual SNP. *Conclusion* Proinsulin and insulin receptor are associated with an elevated risk of breast cancer, while apoA-V, TG/ LDL total lipid, HTN, DBP, BMI and WHRadjBMI are correlated with a reduced risk of breast cancer. These findings indicate that

基金项目:国家自然科学基金项目(82572996);山西省科技厅应用基础研究项目(202203021222393,202303021222333,202403021211135,202403021222467)

作者简介:刘思影,女,1996-05生,在读硕士,E-mail:2815002640@qq.com

收稿日期:2025-10-30

there are differential associations between various metabolic parameters in human body and the risk of breast cancer.

Keywords: metabolic parameters; breast cancer; Mendelian randomization; blood lipids; blood pressure; blood glucose; body mass index; single nucleotide polymorphism

乳腺癌(breast cancer, BC)是一种起源于乳腺组织上皮细胞的恶性肿瘤,国际癌症研究机构的统计数据表明,2022年在全球恶性肿瘤中乳腺癌发病率排名第二^[1],对健康和经济都造成了沉重负担^[2],其病因涉及遗传、生殖、环境和生活方式等多种因素。

近年来,随着生活方式的改变,全球范围内代谢相关疾病的发病率逐年上升。代谢紊乱是以中心性肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和高血压为特征,被认为通过多种生物学机制共同构成了促进肿瘤生长的“沃土”。其中,脂质代谢在满足能量供给、维持膜结构生成及促进肿瘤侵袭性等方面的重要性已获科学界承认^[3]。此外,已有部分研究表明,较高的体质量指数(BMI)、血糖、血压等与乳腺癌风险的增加存在一定关联^[4,5]。然而,这些因素与乳腺癌发病之间的关系缺乏系统性的整合研究,而且在分析过程中易受到社会经济地位、饮酒等混杂因素的影响,所得到的结果会有一定的偏倚。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析是一种新兴的遗传流行病学方法^[6]。其基本原理

是利用与暴露因素强相关的遗传变异(单核苷酸多态性, SNP)作为工具变量,评估暴露与结局之间的潜在因果关联^[7]。由于基因型在受精时随机分配且终生不变,能够有效避免传统混杂因素和反向因果的干扰。因此,本研究利用全基因组关联研究数据库(Genome-Wide Association Study, GWAS)和芬兰数据库(FinnGen)的汇总数据,采用孟德尔随机化系统分析4种关键代谢特征与乳腺癌及不同亚型发病的因果关系,从遗传学视角为乳腺癌的病因预防提供更高等级证据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究的设计路线如图1所示。本研究的目的是利用MR,以代谢指标为暴露、乳腺癌为结局,探究两者之间的潜在因果关系。本研究所选择的工具变量须满足以下3个假设:①关联性假设:工具变量与暴露因素之间存在强相关;②独立性假设:工具变量独立于混杂因素;③排他性假设:工具变量仅经暴露因素影响结局,无其他直接或间接路径。

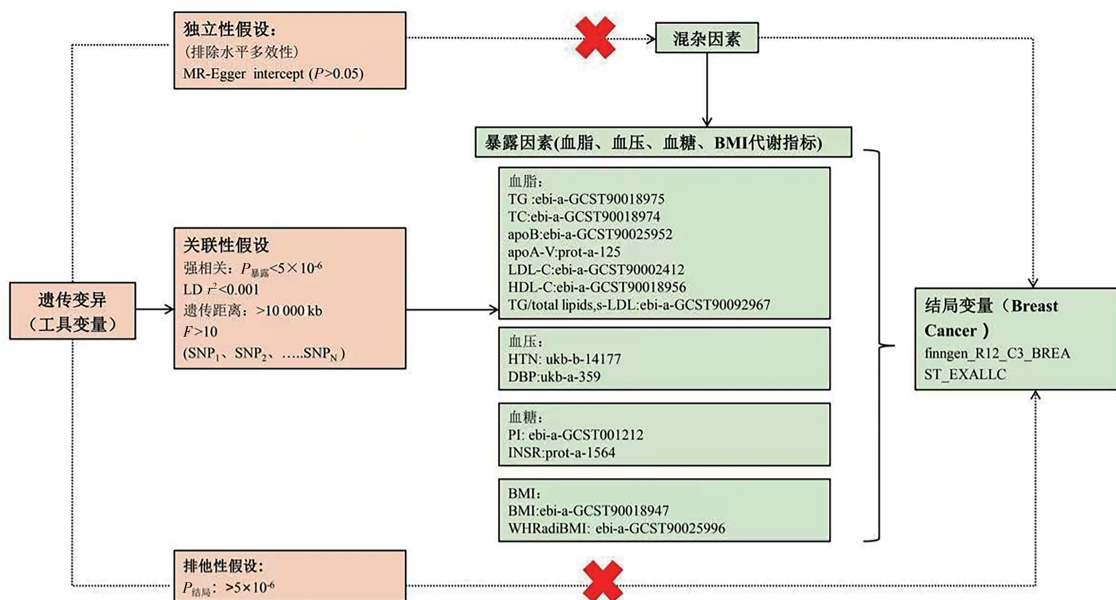


图1 MR的研究设计与基本假设

Figure 1 Research design and basic assumptions of MR

1.2 资料来源

本研究纳入的暴露指标为:甘油三酯(TG)、总

胆固醇(TC)、载脂蛋白B(apoB)、载脂蛋白A-V(apoA-V)、低密度脂蛋白胆固醇水平(LDL-C)、高密

度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白中甘油三酯与总脂质的比例(TG/LDL total lipid)、高血压(HTN)、舒张压(DBP)、胰岛素原(PI)、胰岛素受体(INSR)、体质指数(BMI)、经BMI校正的腰臀比(waist-to-hip ratio adjusted for BMI, WHRadjBMI);纳入的结局为乳腺癌。

其中,暴露数据来自GWAS数据库,可在IEU Open GWAS网站(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)获取,

结局在FinnGen数据库(https://www.finnngen.fi/en/access_results)2024年11月4日发布的DF12版本获得。乳腺癌的数据集名称为finngen_R12_C3_BREAST_EXALLC,总样本量有246 348例,病例有24 270例,对照有222 078例。所有样本人群均为欧洲血统,包含男性和女性,具体信息见表1。本研究所有的数据来源于公共数据库,无需伦理审批。

表1 孟德尔随机化研究中GWAS数据来源信息

Table 1 Information on the source of GWAS data in Mendelian randomization studies

变量	性状	GWAS ID	人群	作者	年份	样本量(例)	SNP数量
暴露	TG	ebi-a-GCST90018975	European	Sakaue S	2021	343 992	19 052 580
	TC	ebi-a-GCST90018974	European	Sakaue S	2021	344 278	19 043 498
	apoB	ebi-a-GCST90025952	European	Barton AR	2021	435 744	4 231 412
	apoA-V	prot-a-125	European	Sun BB	2018	3 301	10 534 735
	LDL-C	ebi-a-GCST90002412	European	Klimentidis YC	2020	431 167	16 293 344
	HDL-C	ebi-a-GCST90018956	European	Sakaue S	2021	315 133	19 051 633
	TG./LDL total lipid	ebi-a-GCST90092967	European	Richardson TG	2022	115 082	11 590 399
	HTN	ukb-b-14177	European	Ben Elsworth	2018	461 880	9 851 867
	DBP	ukb-a-359	European	Neale	2017	317 756	10 894 596
	PI	ebi-a-GCST001212	European	Strawbridge RJ	2011	10 701	2 479 861
	INSR	prot-a-1564	European	Sun BB	2018	3 301	10 534 735
	BMI	ebi-a-GCST90018947	European	Sakaue S	2021	359 983	19 066 885
	WHRadjBMI	ebi-a-GCST90025996	European	Barton AR	2021	458 349	4 238 887
	结局	BC	finngen_R12_C3_BREAST_EXALLC	European	-	2024	246 348

1.3 工具变量的选择

本研究筛选MR分析的工具变量标准具有一致性和唯一性,具体如下:①首先以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 作为筛选标准,但符合条件的数据集筛选的SNPs数量过少,为了防止MR分析结果出现偏差,使用较为宽松的标准 $P < 5 \times 10^{-6}$ 筛选暴露数据集的SNPs^[8]。②采用严格的连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)筛选策略,剔除所有在10 000 kb遗传距离内且LD $r^2 > 0.001$ 的SNPs,以保证所纳入工具变量的独立性。③每一个暴露因素的ID号所提取的SNPs经检查后,均无重复。④效应等位基因频率(effect allele frequency, eaf)的参数范围设置,工具变量的eaf范围在 $0.01 < eaf < 0.99$ 。目的是排除稀有变异和近乎固定的变异,以提高工具变量的质量、增强统计效能,并确保孟德尔随机化分析结果的准确性和可靠性。⑤工具变量与暴露因素不具有强相关性,或者工具变量仅能够解释小部分的表型变异,称之为弱工具

变量。本研究以 $F > 10$ 为标准,去除弱工具变量。⑥剔除具有不一致等位基因的SNPs以及存在回文序列的SNPs。⑦剔除结局中缺失的SNPs以及与结局有直接关联($P < 5 \times 10^{-6}$)的SNPs。

1.4 统计学分析

本研究采用常见的5种MR分析方法评估多种代谢指标与乳腺癌的潜在因果关系。5种MR分析方法分别为:MR-Egger回归、加权中位数法(weighted median)、随机效应逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、简单模式(simple mode)、加权模式(weighted mode)。其中,IVW方法是最常用、统计效能最高的方法。它假设所有的遗传工具变量都是有效的(即满足MR三大假设),并将每个SNP的估计值按其精确度(逆方差)进行加权合并,故被列为主要分析方法,对应的结果作为本研究的核心分析依据。

本研究还采用MR-Egger intercept法对多效性

进行检验,结果显示 $P>0.05$,未发现水平多效性存在的证据,表明MR分析结果较为可靠。此外,通过Cochran's Q 检验(包括MR Egger法与IVW法)评估异质性,若 $P>0.05$ 则提示不存在显著异质性。异质性的可视化则通过MR funnel漏斗图实现,漏斗图对称即进一步支持无异质性的结论。在敏感性分析方面,本研究运用“留一法”依次剔除单个SNP,以评估各SNP对整体结果的独立影响。所有数据分析及可视化过程均基于R语言(版本4.4.3)及其TwoSampleMR包完成。

表2 工具变量筛选过程

Table 2 Tool variable screening process

暴露	与暴露因素强相关的SNP (去除连锁不平衡 $LD r^2<0.001$, 遗传距离 $>10\ 000\ kb$)		去除弱工具 变量剩余 SNP数($F>10$)	从结局(BC) 中找出对应 SNP数	去除与中间 等位基因频率 回文的SNP数	最终选定的 SNP数
	P	n				
TG	$<5\times 10^{-6}$	422	418	418	371	371
TC	$<5\times 10^{-6}$	299	297	297	262	262
apoB	$<5\times 10^{-6}$	288	288	288	278	278
apoA-V	$<5\times 10^{-6}$	12	12	12	11	11
LDL-C	$<5\times 10^{-6}$	496	487	487	442	442
HDL-C	$<5\times 10^{-6}$	467	466	466	423	423
TG/LDL total lipid	$<5\times 10^{-6}$	136	136	136	121	121
HTN	$<5\times 10^{-6}$	410	410	410	381	381
DBP	$<5\times 10^{-6}$	337	337	337	317	317
PI	$<5\times 10^{-6}$	17	17	17	17	17
INSR	$<5\times 10^{-6}$	15	15	15	11	11
BMI	$<5\times 10^{-6}$	646	645	645	571	571
WHRadjBMI	$<5\times 10^{-6}$	364	364	364	353	353

2.2 两样本MR分析结果

本研究应用5种MR方法分析血脂、血压、血糖、BMI及相关指标与乳腺癌发病的因果关联,其中,与乳腺癌存在因果关系的8项暴露因素的5种MR方法分析结果森林图见2,散点图分析结果见图3。在13种暴露因素中,乳腺癌的保护因素包括:apoA-V ($OR=0.939\ 9$, $95\%CI: 0.897\ 7\sim 0.984\ 0$, $P=0.008\ 1$)、TG/LDL total lipid ($OR=0.936\ 9$, $95\%CI: 0.886\ 2\sim 0.990\ 7$, $P=0.022\ 0$)、HTN ($OR=0.727\ 8$, $95\%CI: 0.591\ 9\sim 0.894\ 9$, $P=0.002\ 6$)、DBP ($OR=0.876\ 8$, $95\%CI: 0.800\ 2\sim 0.960\ 6$, $P=0.004\ 8$)、BMI ($OR=0.856\ 2$, $95\%CI: 0.795\ 9\sim 0.921\ 0$, $P=3.08\times 10^{-5}$)、WHRadjBMI ($OR=0.839\ 2$, $95\%CI: 0.768\ 1\sim 0.916\ 8$, $P=0.000\ 1$)。

PI ($OR=1.104\ 5$, $95\%CI: 1.020\ 0\sim 1.196\ 0$, $P=0.014\ 4$)

2 结果

2.1 工具变量的信息

本研究依据预先设定的工具变量入选标准,从13种暴露因素中分别筛选出与之相关的SNPs, TG 371个、TC 262个、apoB 278个、apoA-V 11个、LDL-C 442个、HDL-C 423个、TG/LDL total lipid 121个、HTN 381个、DBP 317个、PI 17个、INSR 11个、BMI 571个、WHRadjBMI 353个(见表2)。经验证,所有SNPs均符合MR三大核心假设。

和 INSR ($OR=1.074\ 8$, $95\%CI: 1.019\ 1\sim 1.133\ 6$, $P=0.007\ 9$)是乳腺癌的危险因素。

另外,本项孟德尔随机化研究未发现强有力的遗传学证据支持暴露因素TG、TC、LDL-C、HDL-C、apoB与乳腺癌的发生风险之间存在因果关系。

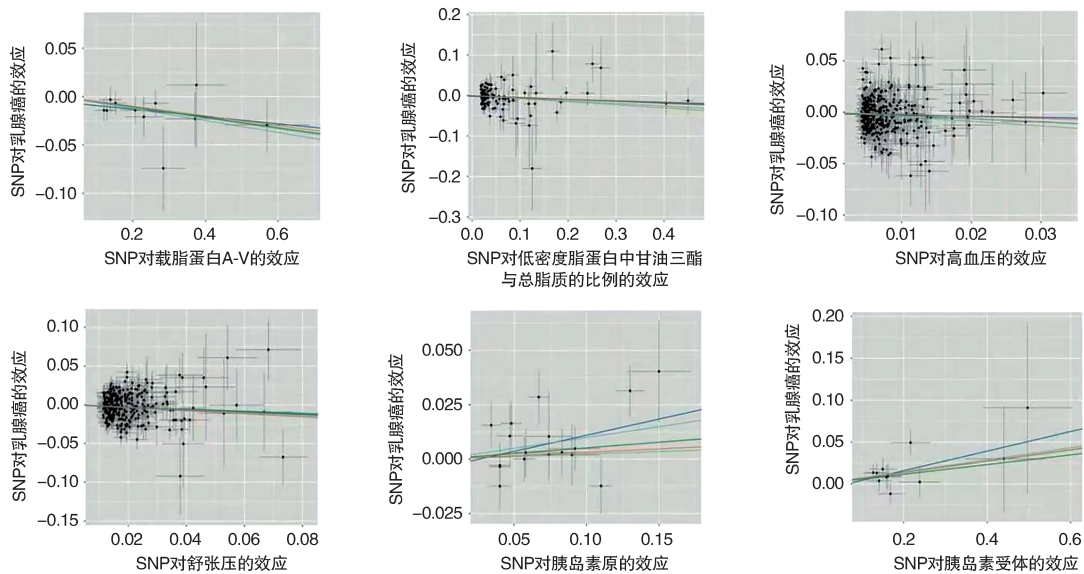
2.3 敏感性分析

本研究对MR分析结果开展敏感性分析,异质性与多效性检验结果汇总于表3。异质性检测结果显示,apoA-V、PI和INSR等暴露因素未检测到显著异质性;MR Egger intercept检验结果显示无明显的水平多效性干扰;“留一法”敏感性分析结果显示,逐一剔除任意单个SNP均未对整体MR估计值产生显著影响(部分结果见图4),上述所有检验的 P 值均大于0.05。



图2 8种暴露因素与乳腺癌因果关系的孟德尔随机化森林图

Figure 2 Forest plot of Mendelian randomization causal estimates for 8 exposure factors and breast cancer



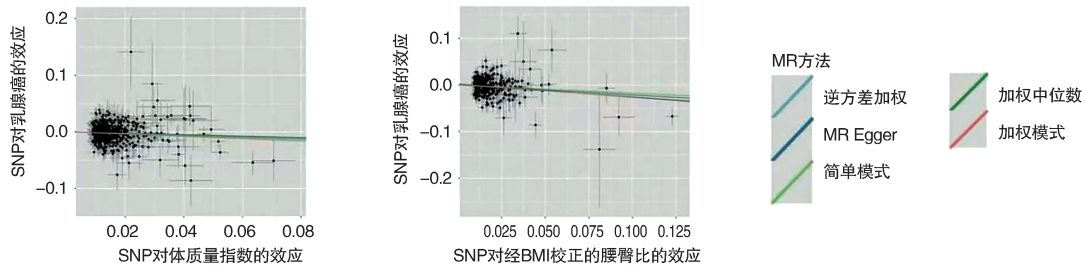


图3 8种暴露因素与乳腺癌因果关系的孟德尔随机化散点图

Figure 3 Scatter plot of Mendelian randomization for the causal association between eight exposure factors and breast cancer

表3 暴露因素与乳腺癌的孟德尔随机化敏感性分析结果
Table 3 Results of sensitivity analysis for the Mendelian randomization between exposure factors and breast cancer

暴露	结局	Cochran's Q检验P值		MR-Egger intercept 检验P值
		MR Egger法	随机效应 (IVW)法	
TG	BC	2.46×10^{-16}	2.59×10^{-16}	0.434 1
TC		3.88×10^{-9}	4.57×10^{-9}	0.619 1
apoB		8.00×10^{-18}	7.47×10^{-18}	0.354 0
apoA-V		0.957 3	0.969 4	0.620 5
LDL-C		1.77×10^{-11}	2.19×10^{-11}	0.963 3
HDL-C		8.27×10^{-13}	9.40×10^{-13}	0.553 3
TG/LDL total lipid		5.38×10^{-5}	5.11×10^{-5}	0.330 6
HTN		1.57×10^{-11}	1.64×10^{-11}	0.423 6
DBP		4.56×10^{-11}	5.72×10^{-11}	0.818 9
PI		0.326 4	0.375 3	0.622 0
INSR		0.334 9	0.409 3	0.710 8
BMI		4.63×10^{-10}	5.51×10^{-10}	0.933 3
WHRadjBMI		1.56×10^{-12}	1.37×10^{-12}	0.274 9

3 讨论

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,其发生发展受肿瘤生物学特征及患者个体因素等多重影响^[9]。随着代谢性疾病发病率上升,代谢指标与乳腺癌发病风险的关联已成为研究重点^[10]。部分观察性研究提示,高HDL-C水平可能与乳腺癌风险降低相关,而高BMI与高TG水平则可能增加风险^[11]。但是此类研究易受混杂因素干扰,结果存在潜在偏倚。而孟德尔随机化(MR)研究以基因为工具变量,在明确代谢指标与乳腺癌时序因果关系的同时,还可显著提升证据等级与结论可靠性。

本研究利用GWAS和FinnGen数据库进行双样本MR分析,探讨多种代谢指标与乳腺癌发生的因

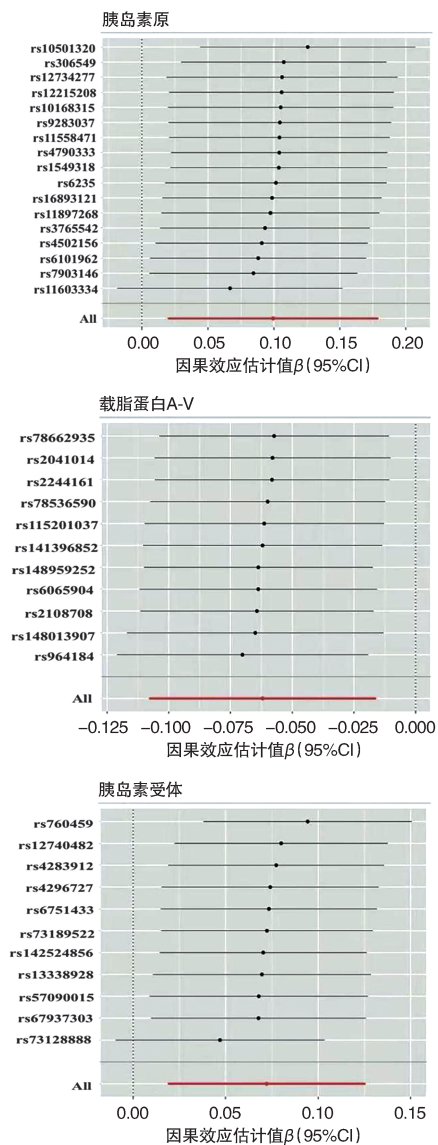


图4 暴露因素与乳腺癌的“留一法分析”结果
Figure 4 Results of the leave-one-out analysis for metabolic indicators and breast cancer

果关系。结果显示:多种代谢指标与乳腺癌的发生具有因果关系。降低乳腺癌发生概率的暴露因素有 apoA-V、TG/LDL total lipid、HTN、DBP、BMI、

WHRadjBMI;提高乳腺癌发生概率的暴露因素有胰岛素原和胰岛素受体;TG、TC、LDL-C、HDL-C、apoB与乳腺癌的发生没有因果关系。

胰岛素原和胰岛素受体与乳腺癌风险升高存在潜在因果关系,其背后可能涉及多种生物学机制。胰岛素原测量的是血液中胰岛素原的浓度,当身体需要大量胰岛素时, β 细胞会加速分泌,导致更多未成熟加工的胰岛素原进入血液,因此该水平升高是 β 细胞功能应激和胰岛素抵抗的重要标志^[12]。胰岛素受体是介导胰岛素生理功能的关键蛋白。它与胰岛素特异性结合后,通过启动细胞内信号传导,主导两大生物学效应:一是代谢效应,促进细胞对葡萄糖的摄取和利用^[13];二是促生长效应,刺激细胞的增殖与分化^[14]。

此前,Melloni等^[15]以激素响应型MCF-7细胞和三阴性MDA-MB-231细胞为模型,探究超生理水平葡萄糖和胰岛素对乳腺癌细胞的作用,明确得出慢性高胰岛素血症(非高血糖)对BC存在亚型特异性效应,凸显靶向胰岛素通路治疗干预的潜力,也为代谢微环境与乳腺癌亚型异质性的关联提供了实验支撑。Shu等^[16]使用MR方法分析,结果发现基因预测的空腹胰岛素与乳腺癌风险呈正相关($OR=1.71, P=5.09 \times 10^{-4}$),并强调了胰岛素在乳腺癌发展中的潜在因果角色。上述两项研究均提示胰岛素与乳腺癌发病风险密切相关,因此未来有必要进一步探索胰岛素相关指标,明确胰岛素作用过程中的关键节点,阐明代谢影响乳腺癌发生发展的具体机制,这对乳腺癌临床诊疗具有重要潜在价值。

与既往研究不同,本研究创新性纳入胰岛素原和胰岛素受体作为核心指标,胰岛素原、空腹胰岛素和胰岛素受体是评估胰岛素“合成、分泌、起效”3个核心环节的关键标志物,比单纯纳入空腹胰岛素能更全面地评估胰岛素与乳腺癌发生发展的关系。乳腺癌是女性最常见的癌症,早期诊断和精准治疗有利于患者的生存和愈后^[17]。在某些情况下,胰岛素原的升高可能比空腹胰岛素的升高出现得更早。因此,检测胰岛素原或其与胰岛素的比值,可能比单纯测空腹胰岛素更能早期识别出罹患乳腺癌的高风险个体,以便早期干预^[18]。胰岛素受体是胰岛素直接作用于癌细胞的“门户”。许多乳腺癌细胞会过度表达胰岛素受体,从而更高效地利用循环中的胰岛素来驱动自身的增殖和存活。检测肿瘤组织中的胰岛素受体表达水平,有助于识别出对胰岛

素信号通路依赖更强的患者,该人群可能获益于降胰岛素治疗或阻断该通路的治疗^[19]。

此外,本研究分析结果表明,脂代谢、血压和体脂分布的特定方面与乳腺癌存在因果关联,在本研究中保护效应仅限于 apoA-V、TG/LDL total lipid、HTN、DBP、BMI 和 WHRadjBMI 等特定因素,并未延伸至 TC、TG、LDL-C、HDL-C 或 apoB 等常规脂质指标。这一系列关联性的发现构成了汇集性证据,共同强调了维持全身代谢健康在乳腺癌预防中的潜在重要性^[20]。一项系统综述与荟萃分析发现^[21],升高的 BMI、TG 水平,以及降低的 HDL-C 水平,均是乳腺癌风险增加的预测因素。Guo 等^[22]利用 MR 分析,发现高 BMI 与乳腺癌的风险呈负相关。Hao 等^[23]发现 WHRadjBMI(中心性肥胖)与乳腺癌风险呈负相关性。这些结论的不一致可能是由于采用的方法和数据的来源不同导致,也有可能是代谢与乳腺癌之间有着更为复杂的因果关系,还需要我们在今后进一步深入探究。

综上所述,本研究基于 GWAS 及 FinnGen 数据库开展两样本 MR 分析,从遗传预测的角度证明了: apoA-V、TG/LDL total lipid、HTN、DBP、BMI、WHRadjBMI 是乳腺癌发病的潜在保护因素;胰岛素原和胰岛素受体是乳腺癌发病的潜在危险因素;TG、TC、LDL-C、HDL-C、apoB 与乳腺癌发病无显著因果关联。但本研究仍存在一定局限性:首先,研究所用遗传数据均来源于欧洲人群,研究结果外推性受人群遗传背景差异影响,推广至其他种族人群时需谨慎;其次,本研究仅采用了 MR 方法分析代谢相关指标与乳腺癌的关联,结果仅提示统计学因果关联,其背后的具体生物学机制尚未明确。因此,未来研究需纳入中国人种群遗传数据以扩大人群代表性,结合细胞、动物实验等基础研究手段,阐明相关代谢指标与乳腺癌发生发展的具体生物学机制,为乳腺癌早期防控、风险评估及靶向干预提供坚实支撑。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Bao R, Qu H, Li B, *et al.* Knowledge mapping of immunotherapy for breast cancer: a bibliometric analysis from 2013 to 2022: a correspondence [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2352278.

- [3] Huang X, Liu B, Shen S. Lipid metabolism in breast cancer: from basic research to clinical application[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(4):650.
- [4] Zhu X, Mi Y, Wang L, *et al.* Global burden of cancer attributable to high BMI (1990–2031): a multidimensional analysis based on GBD and Mendelian randomization [J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1618799.
- [5] Hu JJ, Zhang QY, Yang ZC. The correlation between obesity and the occurrence and development of breast cancer[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 419.
- [6] Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. *Bmj*, 2018, 362: k601.
- [7] Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, *et al.* Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 186.
- [8] Chen X, Hu G. Correlation study of malignant lymphoma and breast cancer in different gender European populations: Mendelian randomization analysis [J]. *BMC Genom Data*, 2023, 24(1): 59.
- [9] Ozer SP, Keyif F, Bolat F, *et al.* Relationship of diabetes mellitus with prognostic factors in breast cancer [J]. *World J Exp Med*, 2025, 15(3): 108318.
- [10] Zhang F, de Bock GH, Landman GW, *et al.* Longitudinal changes in metabolism-related metrics and breast cancer risk: a general population study [J]. *Breast Cancer Res*, 2025, 27(1): 155.
- [11] Hu Y, Yang S. A cross-sectional study of serum lipids, body mass index and age relationships with breast cancer risk [J]. *World J Surg Oncol*, 2025, 23(1): 168.
- [12] Sat-Muñoz D, Martínez-Herrera BE, Quiroga-Morales LA, *et al.* Adipocytokines and insulin resistance: their role as benign breast disease and breast cancer risk factors in a high-prevalence overweight-obesity group of women over 40 years old [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(10):6093.
- [13] Biello F, Platini F, D'Avanzo F, *et al.* Insulin/IGF axis in breast cancer: clinical evidence and translational insights [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1):125.
- [14] Papa V, Pezzino V, Costantino A, *et al.* Elevated insulin receptor content in human breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(5): 1503–1510.
- [15] Melloni M, Sergi D, Passaro A, *et al.* Breast cancer cell line-specific responses to insulin: effects on proliferation and migration [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15):7523.
- [16] Shu X, Wu L, Khankari NK, *et al.* Associations of obesity and circulating insulin and glucose with breast cancer risk: a Mendelian randomization analysis [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 795–806.
- [17] Jia M, Li H, Xiao W, *et al.* Predicting the efficacy of breast cancer neoadjuvant chemotherapy using ultrasonography and machine learning [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2026.
- [18] Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, *et al.* Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1): 14.
- [19] Malaguamera R, Belfiore A. The insulin receptor: a new target for cancer therapy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 93.
- [20] Dong S, Wang Z, Shen K, *et al.* Metabolic syndrome and breast cancer: prevalence, treatment response, and prognosis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629666.
- [21] Song J, Jin Y, Yu Q, *et al.* Impact of blood lipid levels on breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1496468.
- [22] Guo Y, Warren Andersen S, Shu XO, *et al.* Genetically predicted body mass index and breast cancer risk: Mendelian randomization analyses of data from 145,000 women of European descent [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(8): e1002105.
- [23] Hao Y, Xiao J, Liang Y, *et al.* Reassessing the causal role of obesity in breast cancer susceptibility: a comprehensive multivariable Mendelian randomization investigating the distribution and timing of exposure [J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(1): 58–70.

(责任编辑:阮爱萍)