

血脂代谢与乳腺癌全程的相关性研究进展

屈万丽, 张生军*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月14日; 录用日期: 2022年2月8日; 发布日期: 2022年2月16日

摘要

学者们普遍认为乳腺癌是多个因素共同参与的结果, 即基因 - 膳食 - 环境等多因素, 其中可能发挥重要作用的是脂质代谢水平及其调控。随着生活水平的改善, 血脂升高在正常人群中的比例明显上升, 血脂与乳腺癌的关系也受到越来越多的重视, 多项研究表明血脂与乳腺癌的发生密切相关。近年来血脂代谢异常与乳腺癌的发生、发展、病理类型及预后之间的相关性被越来越多的学者关注。乳腺癌的治疗过程中常伴随着血脂和脂蛋白水平的改变, 这些改变与乳腺癌的发展和预后密切相关。因此本文就血脂代谢异常与乳腺癌全程的相关性研究进展进行综述, 指导乳腺癌患者的合理的饮食, 保持健康的生活方式。

关键词

乳腺癌, 血脂水平, 发生, 病理类型, 治疗, 预后

Research Progress on the Correlation between Blood Lipid Metabolism and the Whole Process of Breast Cancer

Wanli Qu, Shengjun Zhang*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Feb. 8th, 2022; published: Feb. 16th, 2022

Abstract

Scholars generally believe that breast cancer is the result of the joint participation of multiple factors, namely, gene-diet-environment and other factors. Among them, lipid metabolism and its regulation may play an important role. With the improvement of living standards, the proportion

*通讯作者。

of elevated blood lipids in the normal population has increased significantly, and the relationship between blood lipids and breast cancer has received more and more attention. Many studies have shown that blood lipids are closely related to the occurrence of breast cancer. In recent years, the correlation between abnormal lipid metabolism and the occurrence, development, pathological type and prognosis of breast cancer has been paid more and more attention by scholars. The treatment of breast cancer is often accompanied by changes in blood lipid and lipoprotein levels, which are closely related to the development and prognosis of breast cancer. Therefore, this article reviews the research progress on the correlation between abnormal blood lipid metabolism and breast cancer, and guides breast cancer patients to have a reasonable diet and maintain a healthy lifestyle.

Keywords

Breast Cancer, Blood Lipid Level, Occurrence, Pathological Type, Treatment, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

GLOBALCAN 2020 于 2020 年 12 月发布的数据库显示, 女性乳腺癌首次成为最常见的癌症, 肺癌居于第二位, 2020 年新发乳腺癌 2,261,419 例, 占总体癌症发病的 11.7%, 乳腺癌发病率在全球 159 个国家(全球 185 个国家)位居第一位, 发病率(47.8/10 万)和死亡率(13.6/10 万)均位居女性癌症第一位。在中国, 乳腺癌新发病例数为 42 万例, 位于中国女性恶性肿瘤新发病例的首位, 占整个女性恶性肿瘤的 19.9% [1]。澳大利亚/新西兰(95.5/10 万)是全球乳腺癌发病率最高的地区, 西欧(90.7/10 万)和北美洲(89.4/10 万)仅次于澳大利亚/新西兰; 美拉尼西亚(27.5/10 万)是死亡率最高的地区[2]。环境因素及生活方式与乳腺癌的发病存在一定的关系[3]、尤其是血脂代谢异常与乳腺癌的发生、发展、病理类型及预后之间存在密切的关系。

2. 流行病学

多种内分泌激素共同作用于乳腺, 其中与乳腺癌发病关系最密切的是雌酮和雌二醇, 20 岁以后乳腺癌的发病率逐渐升高, 45 岁~50 岁的发病率较高。现阶段一致认可的乳腺癌发病病因有, 月经初潮年龄早、绝经年龄晚、不孕或初次足月产的年龄晚, 其次营养过剩、BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 、过量脂肪饮食等都可增加雌激素对乳腺上皮细胞刺激的强度和ación, 进而增加了乳腺癌的发病机会。环境的影响及不健康生活方式与乳腺癌的发病也存在一定的相关性[4]。

3. 血脂与乳腺癌的发病机制

高脂饮食导致乳腺癌的机制可能为高脂/低纤维饮食刺激胰岛素抵抗, 使雌激素水平增高, 过量的胰岛素与雌激素协同刺激近绝经期妇女的瘤前病变[5]。研究表明, 乳腺恶性肿瘤患者的危险性与体质指数呈正相关。绝经后妇女患乳腺癌的风险与体质指数及体质量呈正相关, 但对于绝经前的女性来说, 肥胖具有潜在保护作用。对于绝经后女性而言, 雄激素在脂肪细胞经芳香化过程产生雌激素, 换句话说绝经后女性体内脂肪组织与体内雌激素含量成正相关。雌激素发挥其激素依赖的转录调节作用是通过细胞内的雌激素受体[5]。

一般情况下[5], 女性体内的雌激素具有生物学活性的只占 50%~70%, 这 50%~70%有生物学活性的有调节细胞增殖、分化与凋亡的功能, 其可以促进乳腺癌细胞的增殖与生长。脂肪组织分泌芳香化酶, 脂肪细胞可以竞争性结合性激素结合球蛋白, 同时雄烯二醇由于芳香化酶的作用变成雌二醇, 而使具有生物学功能的雌激素增多, 增加乳腺癌的发生风险[6]。

4. 血脂水平与乳腺癌不同病理分型的关系

张艳利[7]等曾对 788 例乳腺癌患者和 395 例乳腺良性疾病患者对比研究发现: ER 表达阴性的乳腺癌患者血清 LDL-C 水平为(2.93 ± 0.77 mmol/L), 稍高于 ER 表达阳性的乳腺癌患者的 LDL-C (2.80 ± 0.81 mmol/L), PR 表达阴性的乳腺癌患者血清 LDL-C 水平为(2.91 ± 0.77 mmol/L), 略高于 PR 表达阳性者(2.78 ± 0.82 mmol/L), $P < 0.05$, 差异具有统计学意义, 非 Luminal 型乳腺癌患者的血清 LDL-C 水平为(2.93 ± 0.78) mmol/L, 略高于 Luminal 型患者(2.80 ± 0.80) mmol/L, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义[7]。

5. 血脂水平在乳腺癌诊断中的应用

潘持国[8]等人选取乳腺癌患者 60 例作为研究组, 再选择同期的健康体检者 60 名作为健康对照组。乳腺癌组均明显高于健康对照组的是 TC、TG、LDL-C 水平, 健康对照组的 HDL-C 水平明显高于研究组(均 $P < 0.05$)。健康对照组的 CEA、CA125、CA153 水平均明显低于乳腺癌组(均 $P < 0.05$)。健康对照组 CEA、CA125、CA153 的阳性检出率均明显低于乳腺癌组(均 $P < 0.05$); 在乳腺癌组中把 3 种肿瘤标志物联合起来检测的阳性检出率高于单独检测($P < 0.05$)。60 例患者均经术后病理检查证实为乳腺癌, 血脂指标和血清肿瘤标志物联合检测诊断 49 例, 诊断准确率为 81.67%。60 例乳腺癌患者的 TC、LDL-C 与 CEA、CA125、CA153 均呈负相关(均 $P < 0.05$)。本研究中健康对照组的血清肿瘤标志物水平和阳性检出率均明显低于乳腺癌组, 在乳腺癌组中肿瘤标志物联合检测的阳性检出率更高, 提示要想提高乳腺癌的诊断效率可以把肿瘤标志物联合起来检测, 因为 CEA、CA125、CA153 单独检测的阳性率低, 所以肿瘤标志物单独检测不适用于乳腺癌的早期筛查。另外血脂指标(TC、TG、LDL-C)与血清肿瘤标志物(CEA、CA125、CA153)联合检测诊断乳腺癌的准确率较高, 另外血脂指标 TC、LDL-C 的水平与血清肿瘤标志物还存在一定的相关性, 说明两种指标联合检测能够更好地为临床诊断提供参考依据, 有助于临床医生分析病情[8]。

6. 乳腺癌非手术治疗对血脂水平的影响

乳腺癌患者的常规化疗和(或)内分泌治疗会对其血脂水平产生一定的影响[9]。因此在治疗过程中临床工作者应定期监测乳腺癌患者得血脂代谢情况, 并根据其水平给予合理且规范化的治疗意见及治疗调整[9]。预防因非手术治疗后乳腺癌患者血脂代谢紊乱引起的如心血管疾病等非癌症相关不良预后的发生, 提高乳腺癌患者生存质量。

6.1. 化疗对乳腺癌患者血脂水平的影响

有关化疗影响血脂水平机制方面的文献报道不多。有研究认为, 化疗药物特别是蒽环类, 可能通过降低线粒体呼吸效率和胞浆三磷酸腺苷含量来损害肌肉功能, 加重机体的疲劳使缺乏运动, 从而导致身体特定部位脂肪沉积的增加[10]。紫杉醇能够抑制胆固醇进入细胞, 并在给药后 24 h 内促进 HDL-C 的降解[11] [12]。正是由于组织对 HDL-C 的摄取、降解增加及合成减少, 导致接受紫杉醇化疗的乳腺癌患者在单剂量给药后就出现 HDL-C 水平的明显降低。另外, 一些假设认为化疗可能直接导致内皮功能障碍, 改变细胞因子, 从而引起血脂异常[13] [14]。

6.2. 内分泌对乳腺癌患者血脂水平的影响

在术后接受内分泌治疗可能产生可靠效果的是激素受体阳性的乳腺癌患者, 内分泌治疗的基础用药有抗雌激素类药物、孕激素药物[9]。他莫昔芬作为乳腺癌内分泌治疗的首选药物, 类雌激素作用是其发挥效能的核心和关键, 乳腺癌患者在应用这类药后降低了其血脂水平, 有研究已经证实绝经后乳腺癌患者应用他莫昔芬可以降低低密度脂蛋白浓度, 同时亦可以降低血清胆固醇浓度的水平[9]。

6.3. 新辅助对乳腺癌患者血脂水平的影响

Tian W [15]等分析了首次化疗前, 末次化疗前和化疗完成后 6 个月内的乳腺癌患者血脂谱。发现(新)辅助化疗对乳腺癌患者血脂水平产生了不利影响, 具体表现为 TC、TG 和 LDL-C 水平升高, HDL-C 水平降低。且 TC、TEC 等不同化疗方案对血脂水平的影响是相似的, 同时他们的研究发现完成化疗 6 个月后乳腺癌患者的血脂基本恢复到了基线水平, 故他们认为辅助化疗对于乳腺癌患者血脂水平产生的不利影响只是暂时的。

6.4. 放疗、靶向治疗和免疫治疗对乳腺癌患者血脂水平的影响

乳腺癌患者的血脂水平与放疗、靶向治疗及免疫治疗的相关性研究较少。Kálabová [16]等认为化疗后血清 LDL-C 和 TG 的升高可能与导致高脂血症的靶向药物有关, 例如雷帕霉素抑制剂等, 这些药物目前正在乳腺癌的治疗中进行研究。有研究显示在放疗和化疗、内分泌治疗之间 TC 和 TG 水平没有显著变化。有研究指出服用他汀类药物可以降低乳腺癌患者的血脂水平进而可以改善乳腺癌患者的生活质量和预后。

7. 血脂水平对乳腺癌预后的影响

高脂血症促进肿瘤的发生和发展的原因是其可影响肿瘤细胞内的信号转导。动物实验表明: 增加血清中胆固醇的代谢产物 27 羟胆固醇(27-hydr-oxysterol, 27HC)浓度将增加乳腺癌发生和转移的风险[17]。

7.1. 转移

乳腺癌远处转移与高脂血症密切相关, 通过定期的监测血脂可以预测乳腺癌患者是否发生远处转移[9]。在乳腺癌的晚期会发生不同程度的远处转移, 例如肺转移等, 远处转移大大的增加了治疗难度, 严重的影响患者的预后。晚期乳腺癌患者常伴随有血脂水平的异常, 其原因可能是大量肿瘤细胞快速分裂导致的, 大量的胆固醇原料在肿瘤细胞快速增值过程被消耗掉, 这时大量的胆固醇被机体所需要, 不得不增加内源性胆固醇的合成, 肿瘤细胞中的低密度脂蛋白受体会下调, 这会使得羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶活性增强, 内源性胆固醇合成提速, 而在内源性胆固醇合成增加的同时又促进了肿瘤细胞的分裂增值, 进入了一个恶性循环[9]。沈金闻[18]的研究显示, 腋窝淋巴结转移与高 LDL-c 水平有关, LDL-c > 1200 mg/L 是乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立危险因素。腋淋巴结转移阳性者的 TC、TG 和 LDL-C 平均水平高于腋淋巴结转移阴性者, 腋淋巴结转移阳性者的 HDL-C 平均水平低于腋淋巴结转移阴性者[18]。当乳腺癌患者的血脂代谢紊乱时, 高 TG 可使激素结合蛋白(睾酮-雌二醇结合球蛋白)减少, 产生高浓度的游离雌激素。乳腺癌细胞在雌激素的刺激下不断地增值, 进而促进了乳腺癌的复发和转移[18]。

7.2. 复发

郭莉、刘鹏熙[19]等的临床研究得出, 受体双阴性的乳腺癌患者手术前、巩固期、复发转移后 3 个时段的 TG、LDL-c、apoA、apoB4 项血脂数据是逐渐升高的。手术前与复发转移后及巩固期与复发转移后

的胆固醇的差异具有统计学意义, 本研究证明该组病人乳腺癌复发转移后血清胆固醇明显升高。从此研究结果可以得出受体双阴性乳腺癌复发转移病人在病情进展的过程中该 4 项血脂是逐渐升高的。提示血脂水平可以作为乳腺癌复发转移的次要实验室表现。因为内分泌治疗对乳腺癌患者的血脂产生影响, 所以将受体阳性且接受内分泌治疗的这部分患者从本实验中剔除, 这样就避免了内分泌药物对血脂变化的影响[19]。

8. 乳腺癌患者的血脂管理(合理膳食和体力活动)

根据《乳腺癌患者的营养治疗专家共识》指导乳腺癌患者进行血脂的监测、合理饮食保持良好的生活习惯, 进而增加患者的治疗耐受性, 改善治疗效果, 提高患者的生活质量, 从而降低患者的复发及死亡率。临床工作者应把乳腺癌患者的营养治疗及监测和抗肿瘤治疗放在同等位置上[20]。

乳腺癌患者的饮食是否合理在其治疗中发挥着重要的作用, 有研究表明饮酒会增加乳腺癌的发生风险; 饮食中多不饱和脂肪酸 ω -3 与 ω -6 相对摄入量增加能够降低乳腺癌发生风险; 低脂奶制品或增加奶制品的摄入频率均有可能降低乳腺癌发生风险; 绝经后的女性喝含有咖啡因的咖啡可以降低其乳腺癌的发病率(发现每天喝 3 杯以上的咖啡(每杯约 150 ml, 含 103 mg 咖啡因)与整体乳腺癌以及雌激素受体阳性/孕激素受体阴性乳腺癌的发生率呈负相关[21]); 增加大豆蛋白或大豆异黄酮的摄入量均可降低乳腺癌的复发率和死亡率[20]。

减肥可以给女性乳腺癌患者的健康带来好处, 并且减肥的干预措施对于女性乳腺癌患者来说也是可行的、可以接受的和安全的, 适当的体力活动能够明显的降低乳腺癌的患病风险[20]。《乳腺癌患者的营养治疗专家共识》建议乳腺癌患者通过以下方式进行体重管理, 体质指数控制在 $18.5\sim 23.9\text{ kg/m}^2$ 、腰围 $<80\text{ cm}$; 每两周测量一次体重并记录(晨起排便后空腹测量); 每周至少 150 min 的中等强度体力活动, 比如有氧运动和行为习惯(走路、慢跑、游泳、跳舞和骑车等) [22], 每周五次, 每次至少保证 30 min; 每周至少 2 次的力量训练(大肌群的抗阻力运动) [20]。建议乳腺癌患者增加蔬菜、水果和全谷类食物、优质蛋白的摄入, 每周饮食中至少包括 2 次鱼, 限制饱和脂肪酸、反式不饱和脂肪酸、红肉和加工肉制品、胆固醇、酒精和糖的摄入[20] [22]。

乳腺癌患者一旦确诊后, 临床工作者就应对其进行营养风险筛查和营养评估, 发现营养不良时(乳腺癌患者营养不足的发生率明显低于其他恶性肿瘤, 乳腺癌患者营养过剩较营养不足的发生率更高[23] [24])应立即进行营养治疗, 并且在乳腺癌的全过程中定期监测[20]。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [3] 荣国华. GRIM-19 及其靶基因 STAT-3 在乳腺癌组织中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2011.
- [4] 郭茹. 快速康复理念在肛肠患者术后护理中的应用分析[J]. 饮食保健, 2020, 7(32): 228-229.
- [5] 郑芳, 赵金波. 血脂水平与乳腺癌关系的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3913-3916.
- [6] 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.
- [7] 张艳利. 血脂与脂蛋白水平与乳腺癌发生及其临床病理学特征的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [8] 潘持国, 齐清燕, 孙毅, 等. 血脂指标与血清肿瘤标志物联合检测在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13(1): 13-15.
- [9] 邓赢芳, 王森舟. 血脂水平与乳腺癌关系的研究现状和进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(5): 186.
- [10] Hiona, A., Lee, A.S., Nagendran, J., et al. (2010) Pretreatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Im-

- proves Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy via Preservation of Mitochondrial Function. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **142**, 396-403. e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.097>
- [11] Rajan, V.P. and Menon, K.M. (1985) Involvement of Microtubules in Lipoprotein Degradation and Utilization for Steroidogenesis in Cultured Rat Luteal Cells. *Endocrinology*, **117**, 2408-2416. <https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2408>
- [12] Rainey, W.E., Kramer, R.E., Mason, J.I., et al. (1985) The Effects of Taxol, a Microtubule-Stabilizing Drug, on Steroidogenic Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **123**, 17-24. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041230104>
- [13] Vehmanen, L., Saarto, T., Blomqvist, C., Taskinen, M.-R. and Elomaa, I. (2004) Tamoxifen Treatment Reverses the Adverse Effects of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure on Serum Lipids. *British Journal of Cancer*, **91**, 476-481. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601979>
- [14] Kim, J., Monica, M., Kon, K.K., et al. (2006) Reciprocal Relationships between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*, **113**, 1888-1904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213>
- [15] Tian, W., Yao, Y.H., Fan, G.C., et al. (2019) Changes in Lipid Profiles during and after (Neo)adjuvant Chemotherapy in Women with Early-Stage Breast Cancer: A Retrospective Study. *PLoS ONE*, **14**, e0221866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221866>
- [16] Hana, K., Bohuslav, M., Leo, U., et al. (2011) Intima-Media Thickness, Myocardial Perfusion and Laboratory Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Breast Cancer Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, **28**, 1281-1287. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9593-1>
- [17] 张艳利, 陈茂山, 杨光伦. 血清血脂和脂蛋白水平与乳腺癌发生及其临床病理学特征的相关性分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(2): 171-177.
- [18] 沈金闻. pT1-2 期乳腺癌患者血脂水平与腋淋巴结转移的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [19] 郭莉, 刘鹏熙, 陈前军, 等. 复发转移性乳腺癌血脂代谢变化的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(10): 1980-1982.
- [20] 李薇. 乳腺癌患者的营养治疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(4): 374-379.
- [21] Oh, J.-K., Sandin, S., Ström, P., et al. (2015) Prospective Study of Breast Cancer in Relation to Coffee, Tea and Caffeine in Sweden. *International Journal of Cancer*, **137**, 1979-1989. <https://doi.org/10.1002/ijc.29569>
- [22] 马飞, 徐兵河, 邵志敏. 乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 29-41.
- [23] Majid, H.A., Keow, L.P., Islam, T., et al. (2018) Nutritional Status of Breast Cancer Survivors 1 Year after Diagnosis: A Preliminary Analysis from the Malaysian Breast Cancer Survivorship Cohort Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **118**, 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.05.024>
- [24] 王艳莉, 方玉, 辛晓伟. 202 例乳腺癌患者营养状况调查[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(12): 1516-1518.