

体重指数与谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基基因多态性的交互作用对女性乳腺癌风险的影响

林威 唐录英 岑玉玲 林颖 苏逢锡 贾卫华 任泽舫

【摘要】目的 探讨谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基(GCLC)rs17883901多态性位点对BMI与乳腺癌关联的影响。**方法** 于2008年10月至2010年6月对中山大学3所附属医院新诊断的839例乳腺癌患者(病例组)在接受治疗前及同时期863名年龄频数匹配的对照(对照组)进行问卷调查和收集血样;采用基质辅助激光解吸-飞行时间质谱仪(MALDI-TOF-MS),在Sequenom平台检测rs17883901位点基因型;采用非条件logistic回归分析计算BMI和GCLC与乳腺癌关联的OR值及其95%CI。**结果** (1)病例组和对照组接受调查时当前的BMI、20岁时的BMI和GCLC rs17883901位点分布的差异均无统计学意义($P=0.44, 0.52$ 和 0.47);(2)未发现当前的BMI与绝经前及绝经后乳腺癌风险相关,20岁时BMI为 $18.5 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ 可降低绝经前乳腺癌风险($OR=0.69, 95\%CI: 0.48 \sim 1.00$),而未发现其与绝经后乳腺癌风险相关;(3)在GCLC rs17883901位点突变型CT/TT人群中,当前的BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 显著增加乳腺癌风险($OR=1.91, 95\%CI: 1.09 \sim 3.36$),而20岁时BMI为 $18.5 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$ 与降低乳腺癌风险有关($OR=0.56, 95\%CI: 0.31 \sim 0.99$)。当前的BMI与GCLC基因多态性对乳腺癌发生风险存在交互作用($P=0.043$),而20岁时的BMI与GCLC交互项无统计学意义($P=0.15$)。**结论** 20岁时增加BMI可能是绝经前乳腺癌的保护因素;GCLC rs17883901位点本身与乳腺癌发生风险无显著关联,但其变异基因型可使当前的肥胖状态(BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)显著增加乳腺癌发生风险。

【关键词】 乳腺癌; 体重指数; 谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基

Interaction of body mass index and a polymorphism in gene of catalytic subunit of glutamate-cysteine ligase on breast cancer risk among Chinese women LIN Wei¹, TANG Lu-ying², CEN Yu-ling¹, LIN Ying³, SU Feng-xi⁴, JIA Wei-hua⁵, REN Ze-fang¹. 1 The School of Public Health, 2 The Third Affiliated Hospital, 3 The First Affiliated Hospital, 4 The Second Affiliated Hospital, 5 Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: REN Ze-fang, Email: renzef@mail.sysu.edu.cn

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 81072383).

【Abstract】 Objective To investigate the interaction of body mass index (BMI) and a single nucleotide polymorphism (SNP, rs17883901) in catalytic subunit of glutamate-cysteine ligase (GCLC) on breast cancer risk. **Methods** A total of 839 women with incident breast cancer and 863 age-matched controls without cancer were recruited at the same period in three affiliated hospitals of Sun Yat-sen University in Guangzhou from October 2008 to June 2010. GCLC rs17883901 was genotyped by MALDI-TOF-MS. Binary unconditional logistic regression was applied to calculate odds ratios and 95% confidence intervals. **Results** The difference of present BMI and BMI at age 20 was not statistically significant between cases and controls, either as the genotypes of GCLC. No association was found between BMI at present and premenopausal or postmenopausal breast cancer risk. But we found that women who had a BMI at age 20 of 18.5 to 22.9 had a marginally decreased

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.011.016

基金项目: 国家自然科学基金(81072383)

作者单位: 510080 广州, 中山大学公共卫生学院医学统计与流行病学系(林威、岑玉玲、任泽舫); 中山大学第三附属医院病理科(唐录英), 第一附属医院乳腺外科(林颖), 第二附属医院乳腺外科(苏逢锡), 附属肿瘤医院实验研究部(贾卫华)

通信作者: 任泽舫, Email: renzef@mail.sysu.edu.cn

risk of premenopausal breast cancer [*OR* and 95%*CI*: 0.69(0.48, 1.00)]. Among women with CT/TT genotypes, whose present BMI was greater than 25 had a increased risk [*OR* and 95%*CI*: 1.91(1.09, 3.36)] of breast cancer and a decreased risk [*OR* and 95%*CI*: 0.56(0.31, 0.99)] with a BMI at age 20 of 18.5 to 22.9. There was a interaction between GCLC gene (rs17883901) and BMI at present in breast cancer risk ($P=0.043$), which was not found between rs17883901 and BMI at age 20.

Conclusion Our findings indicate BMI at age 20 may be a protective factor of premenopausal breast cancer, while no association appears between GCLC (rs17883901) and breast cancer. Obesity at present may significantly increase the risk of breast cancer among women with CT/TT genotypes of GCLC (rs17883901).

【Key words】 Breast cancer; Body mass index; Catalytic subunit of glutamate-cysteine ligase

乳腺癌是女性身心健康的重要杀手,全球每年新发病例大约有115万,死亡病例41万^[1]。已发现的乳腺癌危险因素有年龄、家族史、乳腺良性疾病史、月经状况、肥胖等^[2,3]。许多研究表明BMI增高是女性乳腺癌发病的高危因素之一^[4,5],其机制之一是诱导分子氧产生自由基^[6],进而导致过度氧化应激,引起细胞增殖或发生肿瘤^[7]。人类谷氨酰半胱氨酸合成酶是体内主要的抗氧化剂——谷胱甘肽合成过程中的限速酶,通过参与谷胱甘肽的合成而影响体内氧化应激水平^[8],其催化亚基决定该酶活性,故编码该亚基的基因(GCLC)多态性可能对肥胖与乳腺癌关系产生影响。

本研究利用广州市乳腺癌病例对照人群(病例839例、对照863例),计算当前和20岁时的BMI,检测其GCLC基因的多态性位点(rs17883901),一方面分析BMI与乳腺癌发生风险的关系,另一方面探讨GCLC基因多态性对BMI与乳腺癌的联系是否存在修饰作用。

对象与方法

1. 研究对象:于2008年10月至2010年6月连续收集中山大学附属第一医院、附属第二医院和肿瘤医院新发女性乳腺癌患者,排除患有其他恶性肿瘤和转移性乳腺癌患者;获得合格病例839例,应答率为75%~85%。用年龄(± 5 岁)频数的匹配方式选取同期同医院经钼靶或B超检测或自我报告无乳腺恶性肿瘤女性作为对照,排除有其他部位恶性肿瘤史者;获得合格对照863例,应答率为78.2%。所有研究对象均是在广州地区居住5年以上的汉族女性。

2. 研究方法:采用现场调查,在签署知情同意书的前提下,由经统一培训合格的调查员使用问卷对入选对象进行面对面访问。调查内容包括一般人口学特征、疾病史、月经和生育史、避孕方式和激素使用情况、体力活动、饮食史、个人生活习惯、职业史、家族史以及相关的临床资料。病例组临床资料从病

历中收集,并在入院时采集血样,对照组是在完成问卷调查后采集血样。按照亚太地区肥胖诊断标准^[9]将调查对象接受调查时当前的BMI分为正常($BMI < 23 \text{ kg/m}^2$)、超重($BMI = 23 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$)、肥胖($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)三类,将20岁时BMI分为体重过低($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$)、正常($BMI = 18.5 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$)、超重($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$)三类。本研究经过中山大学公共卫生学院道德委员会审核通过。

3. 基因型分析:收集的血液分离各成分后,分装于冷冻管中保存于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱备用。使用TIANamp基因组DNA提取试剂盒(TianGen Biotech Co., Ltd., Beijing, China)抽提血细胞基因组DNA,采用基质辅助激光解吸/电离飞行时间(MALDI-TOF)质谱平台(Sequenom, San Diego, California, USA)检测基因型。在病例组中,成功检测GCLC rs17883901位点806例(96.1%);在对照组中,成功检测840例(97.3%)。GCLC的rs17883901的基因型频率在对照组中的分布符合Hardy-Weinberg平衡定律($\chi^2 = 0.58, P = 0.45$)。

4. 统计学分析:使用EpiData 3.0软件双人双录入数据。采用SPSS 13.0软件进行统计分析。年龄用 $\bar{x} \pm s$ 表示,其差异采用 t 检验;BMI不满足正态分布,采用秩和检验。定性资料的比较采用 χ^2 检验,包括教育程度、婚姻状况、初潮年龄等。多因素及交互作用采用非条件logistic回归分析,将乳腺癌可能的危险因素(如年龄、绝经状态、初潮年龄等)纳入回归方程,计算20岁时BMI、当前BMI及GCLC调整后的OR值及其95%CI;当前BMI或20岁时BMI和GCLC两因素的相乘项结果用以衡量其交互效应。所有统计学检验水准 α 均为0.05,采用双侧检验。

结果

1. 一般情况:共收集研究对象1702例,其中病例组839例,对照组863例。人口学特征以及乳腺癌相关因素的分布见文献^[10]。病例组年龄(48.97 ± 11.57)岁,对照组(49.23 ± 11.76)岁,两组年龄差异

无统计学意义($P=0.709$)。病例组中低教育程度、绝经前和体育锻炼少的比例高于对照组,婚姻状况、初潮年龄、乳腺癌家族史、活产数等因素两组分布的差异无统计学意义。

两组人群 BMI 呈非正态分布。当前的 BMI 比较,病例组($M=22.58 \text{ kg/m}^2$)与对照组($M=22.67 \text{ kg/m}^2$)分布的差异无统计学意义($P=0.44$);20 岁时 BMI 比较,病例组($M=19.18 \text{ kg/m}^2$)与对照组($M=19.28 \text{ kg/m}^2$)分布的差异无统计学意义($P=0.52$);两种 BMI 的等级值与乳腺癌也无显著联系;GCLC rs17883901 位点基因型在病例组与对照组分布的差异亦无统计学意义($P=0.47$)(表 1)。

表 1 两组人群 BMI 和 GCLC 基因型分布

特 征	病例组 ($n=839$)	对照组 ($n=863$)	χ^2 值	P 值
当前 BMI(kg/m^2)				
≤22.9	438(52.2)	437(50.6)		
23 ~ 24.9	151(18.0)	173(20.0)		
≥25	206(24.6)	197(22.8)	1.61	0.45
未知	44(5.2)	56(6.5)		
M	22.58	22.67	0.77*	0.44*
20 岁时 BMI(kg/m^2)				
≤18.4	227(27.4)	191(22.6)		
18.5 ~ 22.9	352(42.5)	362(42.7)		
≥23	46(5.6)	44(5.2)	2.65	0.27
未知	203(24.5)	250(29.5)		
M	19.18	19.28	0.65*	0.52*
GCLC				
CC	604(74.9)	649(77.3)		
CT	189(23.4)	176(21.0)		
TT	13(1.6)	15(1.8)	1.52	0.47

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);*采用秩和检验

2. BMI 和 GCLC rs17883901 与绝经前后乳腺癌发生风险的关系:以绝经状态分层,在绝经前研究对象中,调整可能的混杂因素后,当前的 BMI 与乳腺癌发生风险无统计学意义,以 $\text{BMI} < 23 \text{ kg/m}^2$ 为参照,超重($\text{BMI}=23 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$)和肥胖($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$)的 OR 值(95%CI)分别为 0.88(0.59 ~ 1.29)、1.11(0.75 ~ 1.64),趋势性检验差异无统计学意义($P=0.78$);20 岁时 BMI 与乳腺癌发生风险呈负相关,以 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 为参照,正常($\text{BMI}=18.5 \sim 22.9 \text{ kg/m}^2$)和超重($\text{BMI} \geq 23 \text{ kg/m}^2$)的 OR 值(95%CI)分别为 0.69(0.48 ~ 1.00)、0.68(0.34 ~ 1.36),但趋势性检验差异无统计学意义($P=0.069$)(表 2)。以 GCLC rs17883901 位点野生基因型 CC 为参照,CT、TT、CT/TT 与乳腺癌风险 OR 值(95%CI)分别为 1.10

(0.79 ~ 1.55)、0.79(0.28 ~ 2.18)、1.07(0.77 ~ 1.49)(表 2)。

表 2 按绝经状态分层后 BMI 和 GCLC 基因型与乳腺癌的关联

项 目	病例组	对照组	未调整 OR 值 (95%CI)	OR 值 (95%CI)*
绝经前				
当前 BMI(kg/m^2)				
≤22.9	288(62.7)	245(65.0)	1.00	1.00
23 ~ 24.9	79(17.2)	68(18.0)	0.99(0.69, 1.43)	0.88(0.59, 1.29)
≥25	92(20.0)	64(17.0)	1.22(0.85, 1.76)	1.11(0.75, 1.64)
趋势检验 P 值			0.33	0.78
20 岁时 BMI(kg/m^2)				
≤18.4	143(36.4)	75(28.4)	1.00	1.00
18.5 ~ 22.9	224(57.0)	168(63.6)	0.70(0.50, 0.99)	0.69(0.48, 1.00)
≥23	26(6.6)	21(8.0)	0.65(0.34, 1.23)	0.68(0.34, 1.36)
趋势检验 P 值			0.032	0.069
GCLC				
CC	340(74.2)	303(76.6)	1.00	1.00
CT	110(24.1)	85(21.4)	1.15(0.84, 1.59)	1.10(0.79, 1.55)
TT	8(1.8)	8(2.0)	0.89(0.33, 2.40)	0.79(0.28, 2.18)
CT/TT	118(25.8)	93(23.4)	1.13(0.83, 1.55)	1.07(0.77, 1.49)
绝经后				
当前 BMI(kg/m^2)				
≤22.9	140(43.9)	191(44.6)	1.00	1.00
23 ~ 24.9	70(21.9)	105(24.5)	0.91(0.63, 1.32)	0.88(0.58, 1.34)
≥25	109(34.2)	132(30.8)	1.13(0.81, 1.57)	0.99(0.68, 1.44)
趋势检验 P 值			0.53	0.92
20 岁时 BMI(kg/m^2)				
≤18.4	84(36.7)	115(34.7)	1.00	1.00
18.5 ~ 22.9	127(55.5)	193(58.3)	0.90(0.63, 1.29)	0.73(0.48, 1.09)
≥23	18(7.9)	23(6.9)	1.07(0.54, 2.11)	0.86(0.39, 1.86)
趋势检验 P 值			0.95	0.25
GCLC				
CC	247(75.8)	319(77.2)	1.00	1.00
CT	75(23.0)	87(21.1)	1.11(0.78, 1.58)	1.26(0.84, 1.89)
TT	4(1.2)	7(1.7)	0.74(0.21, 2.55)	0.73(0.17, 3.13)
CT/TT	79(24.2)	94(22.8)	1.09(0.77, 1.53)	1.21(0.82, 1.81)

注:*根据年龄、初潮年龄、婚姻状况、教育程度、活产数、体育锻炼情况和乳腺癌家族史调整;rs17883901 位点因 TT 型例数较少,故将 CT 型和 TT 型合并

在绝经后研究对象中,调整可能的混杂因素后,当前的 BMI 与乳腺癌发生风险获得与绝经前研究对象类似结果;20 岁时 BMI 与乳腺癌发生风险无统计学意义。GCLC rs17883901 位点突变型基因 CT、TT、CT/TT 与乳腺癌风险关联也无统计学意义(表 2)。

3. BMI 与 GCLC 基因多态性交互作用对乳腺癌发生风险的影响:进一步探讨当前 BMI 和 20 岁时 BMI 与 GCLC rs17883901 对乳腺癌发生风险是否存在交互作用(表 3)。按 GCLC rs17883901 是否为野

生型分层,调整可能的混杂因素后,在野生型CC层,当前BMI和20岁时BMI与乳腺癌风险无统计学意义;在突变型CT/TT层中,当前BMI ≥ 25 kg/m²时可增加乳腺癌风险,其OR值(95%CI)为1.91(1.09~3.36),而20岁时BMI在18.5~22.9 kg/m²可降低乳腺癌风险,其OR值(95%CI)为0.56(0.31~0.99);在多因素logistic回归方程中当前的BMI与GCLC交互作用项有统计学意义($P=0.043$),而20岁时的BMI与GCLC交互作用项未获得类似结果($P=0.15$)。

讨 论

本研究未发现当前的BMI与绝经前后妇女乳腺癌的发生存在关联。此前研究认为,当前的BMI增加与绝经前乳腺癌风险降低有关,肥胖对绝经前人群乳腺癌的发生有保护作用^[11-13],或者认为两者间不存在关联^[14-16]。对于绝经后乳腺癌,大部分研究认为与当前的BMI增加有关,肥胖是绝经后乳腺癌发生的危险因素^[15,17,18],这与肥胖者体内高胰岛素血症、慢性炎症状态、瘦素和脂联素分泌异常等导致的雌激素水平改变、癌细胞增殖等密切相关^[19]。本研究还发现,20岁时BMI在18.5~22.9 kg/m²范围对降低绝经前乳腺癌风险有显著联系,BMI ≥ 23 kg/m²时也有降低乳腺癌风险的趋势,可能因为样本量小未达到显著性水平;而与绝经后乳腺癌风险无关,这与其他研究发现的18或20岁时BMI与绝经前乳腺

癌风险呈负相关的结果一致,其机制可能在于年轻时期或者绝经前BMI增加引发月经失调、无排卵周期而对卵巢性激素的暴露减少^[11,20]。

本研究未发现GCLC的rs17883901位点突变型CT/TT与绝经前及绝经后乳腺癌的发生有关联,但却发现在突变型CT/TT人群中,当前的肥胖状态明显增加乳腺癌的发生风险;当前的BMI与GCLC rs17883901位点基因多态性对乳腺癌发生风险存在交互作用。可能机制是,GCLC基因的表达与谷胱甘肽的合成互相平行,rs17883901位点发生T等位基因突变时,在氧化应激的状态可能下调GCLC的表达^[21],若肥胖者体内发生过度氧化应激,则可破坏胰岛素信号、抑制葡萄糖转运^[22]、影响脂肪因子释放^[23],进而发生脂肪因子水平改变、胰岛素抵抗^[24,25]等致乳腺癌效应。此外,氧化应激可以破坏DNA链、改变G/T碱基、促使姐妹染色单体交换,进而使抑癌基因失活或增加原癌基因的表达,促进肿瘤细胞的生长^[26]。GCLC的基因多态性可能通过影响氧化应激水平增加肥胖个体的乳腺癌易感性,但目前尚缺少对GCLC及其与BMI交互作用与乳腺癌关联的报道,本文结果为进一步的流行病学研究提供参考。

本研究存在不足。一是20岁时BMI资料来自研究对象的既往回忆,可能存在回忆偏倚,但两组人群回忆偏倚的概率相似(无差异性错误分类偏倚),可使危险性估计值偏低,故阳性结果的可靠性大;二是研究样本量较少,研究对象中当前BMI ≥ 25 kg/m²的绝经后人群比例小,研究结果可能具有偶然性;三是BMI未计算脂肪比例,仅用BMI来说明超重和肥胖与乳腺癌的关系存在局限性;四是病例处于不同临床分期会对当前的BMI造成影响,但本研究的对象均为新发病例,受饮食习惯改变和心理压力影响小,且有80.7%的病例处于临床早期(0、I、II期),由此推断发病风险仍具有参考价值。此外,本研究只重点关注了GCLC基因多态性对肥胖者体内氧化应激的影响,进一步检测其他氧化应激相关基因,更有利于阐明肥胖者体内氧化应激水平与乳腺癌的关系。

概括来说,本研究发现20岁时BMI增加可能是绝经前乳腺癌的保护因素,GCLC rs17883901位点本身与乳腺癌发生风险无显著关联,但其变异基因型会使当

表3 按GCLC分层后BMI与乳腺癌的关联

GCLC	BMI (kg/m ²)	病例组	对照组	未调整OR值 (95%CI)	OR值(95%CI) ^a
当前					
CC	≤ 22.9	325(57.3)	314(52.2)	1.00	1.00
	23~24.9	104(18.3)	135(22.5)	0.74(0.55, 1.00)	0.76(0.55, 1.05)
	≥ 25	138(24.3)	152(25.3)	0.88(0.66, 1.16)	0.89(0.65, 1.21)
CT/TT	≤ 22.9	99(50.5)	111(60.7)	1.00	1.00
	23~24.9	39(19.9)	35(19.1)	1.25(0.74, 2.12)	1.26(0.68, 2.33)
	≥ 25	58(29.6)	37(20.2)	1.76(1.07, 2.88)	1.91(1.09, 3.36)
交互作用P值				0.033	0.043
20岁时					
CC	≤ 18.4	161(36.6)	147(32.9)	1.00	1.00
	18.5~22.9	254(57.7)	267(59.7)	0.87(0.66, 1.15)	0.82(0.60, 1.12)
	≥ 23	25(5.7)	33(7.4)	0.69(0.39, 1.22)	0.55(0.30, 1.03)
CT/TT	≤ 18.4	59(37.8)	40(29.9)	1.00	1.00
	18.5~22.9	79(50.6)	83(61.9)	0.65(0.39, 1.07)	0.56(0.31, 0.99)
	≥ 23	18(11.5)	11(8.2)	1.11(0.47, 2.60)	1.32(0.49, 3.58)
交互作用P值				0.24	0.15

注:^a根据年龄、初潮年龄、婚姻状况、教育程度、活产数、体育锻炼情况、绝经状态和乳腺癌家族史调整; rs17883901位点因TT型例数较少,故将CT型和TT型合并

前的肥胖状态(BMI \geq 25 kg/m²)显著增加乳腺癌发生风险,表明GCLC rs17883901位点可能影响肥胖与乳腺癌的关系,但其作用机制还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.
- [2] Zheng YM, Shen YP, Liu YM, et al. Meta-analysis of the risk factors in Chinese female with breast cancer. *Chin J Public Health*, 2012, 28(12): 1645-1648. (in Chinese)
郑艳敏,沈月平,刘银梅,等.中国女性乳腺癌危险因素Meta分析. *中国公共卫生*, 2012, 28(12): 1645-1648.
- [3] Mctiernan A, Irwin M, Vongruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol*, 2010, 28(26): 4074-4080.
- [4] Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2004, 111(5): 762-771.
- [5] Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *Br J Cancer*, 2010, 103(9): 1443-1447.
- [6] Kumanyika SK. The obesity epidemic: looking in the mirror. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(3): 243-245.
- [7] Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(4): 276-285.
- [8] Cheng LL, Ran PX. γ -GCS gene and regulation. *For Med Sci: Pathophysiol Clin Med*, 2002, 22(6): 543-545. (in Chinese)
程磷令,冉丕鑫. γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶基因及其调控. *国外医学:生理病理科学与临床分册*, 2002, 22(6): 543-545.
- [9] Dong YH, Sun LM, Li L. The new definition of obesity and reassessment and discussion in diagnosis of obesity in the Asian-Pacific region. *Liaoning J Pract Diabetol*, 2001, 9(2): 3-6. (in Chinese)
董砚虎,孙黎明,李利.肥胖的新定义及亚太地区肥胖诊断的重新评估与探讨. *辽宁实用糖尿病杂志*, 2001, 9(2): 3-6.
- [10] Su Y, Tang LY, Chen LJ, et al. Joint effects of febrile acute infection and an interferon-gamma polymorphism on breast cancer risk. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37275.
- [11] Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med*, 2006, 166(21): 2395-2402.
- [12] John EM, Sangaramoorthy M, Phipps AI, et al. Adult body size, hormone receptor status, and premenopausal breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay Area breast cancer study. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(2): 201-216.
- [13] Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, et al. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(7): 1121-1127.
- [14] Magnusson CM, Roddam AW, Pike MC, et al. Body fatness and physical activity at young ages and the risk of breast cancer in premenopausal women. *Br J Cancer*, 2005, 93(7): 817-824.
- [15] Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Association of body size and fat distribution with risk of breast cancer among Chinese women. *Int J Cancer*, 2001, 94(3): 449-455.
- [16] Verla-Tebit E, Chang-Claude J. Anthropometric factors and the risk of premenopausal breast cancer in Germany. *Eur J Cancer Prev*, 2005, 14(4): 419-426.
- [17] Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, et al. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *J Epidemiol*, 2013, 23(2): 139-145.
- [18] Chow LW, Lui KL, Chan JC, et al. Association between body mass index and risk of formation of breast cancer in Chinese women. *Asian J Surg*, 2005, 28(3): 179-184.
- [19] Cao H, Xie XD, Liu ZZ. Obesity and breast cancer. *J Int Oncol*, 2012, 39(4): 268-271. (in Chinese)
曹恒,谢晓冬,刘兆喆.肥胖与乳腺癌. *国际肿瘤学杂志*, 2012, 39(4): 268-271.
- [20] Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, et al. A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(6): 1532-1544.
- [21] Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4): 539-545.
- [22] Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, et al. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 1998, 47(10): 1562-1569.
- [23] Jiang BR, Chen MD. Oxidative stress of adipocyte in obesity. *Int J Endocrinol Metab*, 2007, 27(5): 336-338. (in Chinese)
姜博仁,陈名道.氧化应激、肥胖及脂肪细胞. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(5): 336-338.
- [24] Huang Y, Zhao YP. Recent advance in the molecular mechanism of insulin resistance related to obesity. *Military Medical Journal of Southeast China*, 2010, 12(6): 526-529. (in Chinese)
黄艳,赵亚萍.肥胖相关胰岛素抵抗分子机制的研究进展. *东南国防医药*, 2010, 12(6): 526-529.
- [25] Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, et al. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother*, 2007, 61(10): 665-678.
- [26] Brown NS, Bicknell R. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer. Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2001, 3(5): 323-327.

(收稿日期:2013-06-25)

(本文编辑:张林东)