



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.017
China Journal of General Surgery, 2024, 33(11):1897-1903.

· 文献综述 ·

雌激素代谢与绝经后乳腺癌的临床研究进展

张彦收^{1,2}, 杨志芬³, 郑丽华⁴, 刘运江^{1,2}

(河北医科大学第四医院 1. 乳腺中心 3. 产科, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省肿瘤微环境与耐药重点实验室, 河北 石家庄 050011; 4. 河北医科大学第一医院 血管外科, 河北 石家庄 050011)

摘要

目前, 内源性雌激素被认为是绝经后乳腺癌的主要危险因素。雌激素在多种酶的催化作用下, 经过多个代谢途径相互作用, 生成多种代谢产物。体内雌激素及其代谢产物的失衡可引发一系列生理变化, 这在乳腺癌的发生过程中可能发挥双重作用。然而, 由于绝经后女性体内雌激素浓度较低, 且现有的测定方法在特异性、准确性和重复性方面存在一定局限, 雌激素不同代谢途径及其代谢产物在绝经后乳腺癌发生发展中的具体作用尚不明确。因此, 深入研究雌激素的代谢途径及其代谢产物在绝经后乳腺癌发生发展中的作用, 可能为该病的预防和治疗提供新的思路。在此, 笔者综述近年来雌激素代谢与绝经后乳腺癌相关的研究进展。

关键词

乳腺肿瘤; 绝经后期; 雌激素类; 代谢; 综述

中图分类号: R737.9

Estrogen metabolism and postmenopausal breast cancer: clinical research progress

ZHANG Yanshou^{1,2}, YANG Zhifen³, ZHENG Lihua⁴, LIU Yunjiang^{1,2}

(1. Center for Breast Health 3. Department of Obstetrics, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Drug Resistance, Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China; 4. Department of Vascular Surgery, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract

Endogenous estrogen is currently considered a major risk factor for postmenopausal breast cancer. Under the catalysis of various enzymes, estrogen interacts through multiple metabolic pathways to produce various metabolites. The imbalance of estrogen and its metabolites in the body can induce physiological changes that may play a dual role in the development of breast cancer. However, due to the relatively low estrogen levels in postmenopausal women and the limitations of existing measurement methods in terms of specificity, accuracy, and reproducibility, the precise role of different estrogen metabolic pathways and their metabolites in the etiology of postmenopausal breast cancer remains unclear. Therefore, a deeper understanding of the estrogen metabolism pathways and their metabolites in the occurrence and progression of postmenopausal breast cancer may provide new insights for its prevention and treatment. Here, the authors review recent research progress on estrogen metabolism and postmenopausal breast cancer.

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划基金资助项目 (20170766)。

收稿日期: 2024-02-17; 修订日期: 2024-11-02。

作者简介: 张彦收, 河北医科大学第四医院副主任医师, 主要从事乳腺癌方面的研究。

通信作者: 刘运江, Email: lyj818326@outlook.com

Key words Breast Neoplasms; Postmenopause; Estrogens; Metabolism; Review

CLC number: R737.9

乳腺癌是全球女性中发病率最高的恶性肿瘤，对女性健康构成严重威胁。据世界卫生组织国际癌症研究机构2022年发布的全球癌症数据^[1]统计，乳腺癌年新发病例达230万，死亡人数约67万，是女性发病率和病死率最高的癌症类型。在中国，根据国家癌症中心2022年的统计^[2]报告，每年新发乳腺癌病例约35.72万，死亡人数约7.5万。近年来，中国绝经后女性乳腺癌的发病率呈现持续上升趋势，主要原因与饮食结构改变、生活方式转变、晚婚晚育、激素水平改变等因素密切相关^[3-4]。流行病学研究^[5-8]表明，血清中雌二醇和雌酮水平的升高是绝经后女性乳腺癌风险增加的重要因素，提示雌激素代谢与乳腺癌之间存在复杂的联系。雌激素是体内重要的甾体类激素，其化学结构以C18类固醇为基础，由1个苯环、C3处的酚羟基和C17处的羟基（17 β -雌二醇）或酮基（雌酮）组成。雌激素在代谢过程中，其甾体环的2-、4-或16位置可发生不可逆羟基化反应，生成不同的羟基化产物。这些产物可通过甲基化转为毒性减弱的衍生物，或者氧化为致突变的醌类化合物^[9-10]。不同的代谢产物在乳腺癌发生中的作用存在显著差异。雌激素代谢物和乳腺癌的早期流行病学研究仅测量了2-羟基雌酮（2-OHE1）和16 α -羟基雌酮（16 α -OHE1），并依赖于特异性有限的酶联免疫测定，尤其是绝经后妇女的低浓度状态下，准确性较差，结论并不一致^[11-12]。雌激素的代谢涉及多种酶和复杂的路径，可生成多种代谢产物，这些代谢物在不同途径上的作用尚未完全明确，同时，绝经后女性雌激素水平较低，加之缺乏高精确性和高通量的检测技术，限制了对雌激素代谢与乳腺癌风险关系的全面理解^[13-16]。定量液相色谱-质谱（LC/MS）技术的应用极大地提高了雌激素代谢产物测量的准确性。因此，系统梳理雌激素代谢途径及其产物在绝经后乳腺癌中的作用机制，不仅有助于深入理解乳腺癌的发生发展，还为该疾病的预防和治疗提供了潜在的研究方向和靶点。本文就近年来关于雌激素代谢途径及代谢产物在绝经后乳腺癌中的研究进展作一综述。

1 内源性雌激素的代谢

绝经后女性卵巢功能丧失，体内雌激素水平显著下降。血液循环中的雌激素主要依赖外周组织中雄烯二酮和睾酮通过芳香化酶（CYP19A1）转化为雌酮和雌二醇，雌酮和雌二醇在17 β -羟基类固醇脱氢酶（HSD17B1、HSD17B2）作用下相互转换，从而保持体内雌激素的动态平衡。雌激素在体内有三种形式存在：雌酮、雌二醇、雌三醇，其中雌二醇生物活性最强，雌三醇是雌二醇和雌酮的代谢和失活产物。雌激素属于芳香环甾体激素，具有脂溶性小分子结构。进入血液循环后，约70%的雌激素与性激素结合球蛋白（sex hormone binding globulin, SHBG）结合，25%与白蛋白结合，而5%以游离形式存在。结合状态的雌激素并无生理活性，游离状态的雌激素是发挥其生物功能的主要形式。雌激素代谢部位主要为肝脏，其代谢过程分为两个阶段。第一阶段：雌激素羟基化。雌二醇和雌酮在细胞色素P450酶（CYP1A1、CYP1B1、CYP3A4）催化下，其甾体环的2-、4-或16位发生不可逆的羟基化，生成儿茶酚雌激素2-OHE1、4-羟基雌酮（4-OHE1）和16 α -OHE1。第二阶段：甲基化和葡萄糖苷酸化反应。儿茶酚雌激素（2-OHE1、4-OHE1）在儿茶酚-O-甲基转移酶（COMT）作用下进一步转化为毒性降低的2-甲氧雌酮（2-MeOE1）、4-甲氧雌酮（4-MeOE1），而16 α -OHE1可转化为16 α -甲氧雌酮（16 α -MeOE1）。进一步代谢过程中，硫酸转移酶（SULT）和葡萄糖醛酸转移酶（UGT）发挥关键作用，将上述代谢物转化为可溶性化合物，最终通过尿液或胆汁排出^[5]。在体内，雌二醇、雌酮和其代谢产物主要以结合形式存在，包括与葡萄糖醛酸酯、硫酸盐、谷胱甘肽残基共价结合，在雌激素代谢物的储存，细胞运输和代谢过程中发挥了重要作用，同时，这些共轭形式对于雌代谢产物的生物稳定性及调节其活性具有显著意义。

2 雌激素代谢物与乳腺癌关系

近年来,多项研究探讨了雌激素代谢物与绝经后女性乳腺癌风险的关系,提供了大量重要数据。一项包括9项前瞻性研究的汇总分析^[17],纳入了663例乳腺癌患者及1765例匹配对照,结果表明,总雌二醇、游离雌二醇、非SHBG结合的雌二醇(包括游离和白蛋白结合的雌二醇)、雌酮、硫酸雌酮、雄烯二酮、脱氢表雄酮、脱氢表雄酮硫酸盐和睾酮浓度增加时,乳腺癌风险增加30%~50%,这一结果明确支持内源性雌激素浓度是绝经后乳腺癌的重要危险因素。在中国人群中,Li等^[18]通过研究尿液中的雌激素代谢物水平发现,2-OHE1和16 α -OHE1与乳腺癌风险显著相关,这一发现指出,雌激素代谢物的平衡可能在乳腺癌的发病中发挥重要作用。类似地,Geczik等^[19]在加纳绝经后女性的血清样本中,通过色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法分析了15种雌激素及其代谢物,进一步证实了这些代谢物(特别是2-OHE1和16 α -OHE1)与乳腺癌之间存在潜在关联。此外,Wang等^[20]基于人群的研究测量了乳腺癌患者尿液中的2-OHE1水平,发现雌激素代谢物的比例可能影响乳腺癌后的长期死亡率。具体而言,当尿液中2-OHE1与16 α -OHE1的比值 ≥ 1.8 时,全因死亡率降低26%,乳腺癌特异性死亡率也显著下降。这表明,2-OHE1可能具有保护作用,而16 α -OHE1在致癌方面发挥更大作用。目前研究集中于2-OHE1与16 α -OHE1两种代谢物及其竞争性代谢途径。16 α -OHE1具有遗传毒性,能促进细胞增殖和氧化应激,被认为是乳腺癌的重要致癌因子;相对而言,2-OHE1具有潜在的抗雌激素作用,可能减缓乳腺癌的发生。然而,近年来部分研究^[8]报道2-羟基化途径代谢物的水平显著增加乳腺癌风险,这与既往研究观察到的保护性关联相矛盾,提示需重新评估其在乳腺癌发生中的作用。进一步探讨这两种代谢物的平衡关系,有助于阐明雌激素代谢在乳腺癌风险中的作用机制,并为绝经后乳腺癌的预防和治疗提供新思路。

3 影响雌激素代谢的因素

雌激素代谢是一个多步骤且复杂的过程,受到遗传、环境、生活方式以及药物等多种因素的共同调控。这些因素通过影响雌激素的生成、代

谢和清除,可能显著改变其水平,从而影响乳腺癌的发生风险。

3.1 遗传多态性

雌激素代谢由多种酶参与,包括细胞色素P450家族(如CYP1A1、CYP1B1)、醌还原酶(NQO1)、UGT等。遗传多态性在这些酶的功能中起关键作用,可能影响雌激素代谢途径并改变乳腺癌风险。例如,Al-Eitan等^[21]在约旦-阿拉伯人群中发现ESR1、ESR2、HER-2、UGT1A4和UGT2B7基因的多态性可能增加乳腺癌的易感性。Fard等^[22]研究了CYP1B1基因中Arg48Gly的氨基酸变化,发现其与雌激素血清浓度升高及乳腺癌风险相关。García-Martínez等^[23]在墨西哥人群中指出CYP1B1 Leu432Val多态性与乳腺癌的不良临床病理特征相关,提示其可能是影响疾病进展的重要遗传因素。

3.2 环境与生活方式因素调控作用

雌激素水平也受环境和生活方式因素的显著影响。例如,体质量指数(BMI)、饮食习惯、种族/民族背景及其他生活方式因素均可调节循环雌激素水平。Geczik等^[19]的研究表明,在加纳绝经后女性中,BMI与雌激素水平之间显著相关,BMI升高与低水平的2-羟基雌激素(2-OH)和高水平的16 α -羟基雌激素(16 α -OH)代谢途径相关。饮酒也是影响雌激素代谢的重要因素。一项研究^[24]发现,每天饮酒30g,持续8周会显著改变尿液中15种雌激素代谢物的浓度,乙醇能增强16 α -OH途径,同时抑制2-OH途径。此外,其他针对绝经后女性的随机饮酒研究报告称,乙醇会增加血清中硫酸脱氢表雄酮的水平,从而导致循环中雄激素和雌激素的升高^[25-26]。上述研究均表明,乙醇摄入可能通过调节雌激素代谢途径对乳腺癌的发生产生重要影响。

3.3 饮食模式的潜在作用

饮食习惯对雌激素代谢的影响备受关注。某些饮食模式,如高果糖摄入、海鲜和蔬菜摄入不足,以及富含饱和脂肪酸(SFA)、红肉和加工肉类的促炎性饮食,与三阴性乳腺癌(TNBC)风险的增加密切相关。这些饮食因素可能通过促进促炎性微环境、氧化应激以及激素失调等机制,参与TNBC的发生和发展过程,这已在体内和体外模型中得到证实^[27]。基于PLCO研究队列($n=27\,488$)^[28]的分析显示,饮食模式与绝经后乳腺癌风险存在相关性,可能是饮食通过调节雌激素代谢间接作用的结果。这一发现提示,调整饮食习惯可能是

干预乳腺癌风险的重要手段。进一步的研究^[29]表明,结合饮食和运动干预可以更好地控制雌激素代谢形式和浓度,因此可能代表了预防绝经后女性乳腺癌发展的最佳策略。此外,基于代谢组学的研究同样表明,食物中的特定代谢物可能会影响雌激素水平和代谢途径,研究饮食与乳腺癌关系,确定与乳腺癌风险增加或减少相关的特定代谢物或代谢途径。这有助于为乳腺癌高风险人群制定个性化的饮食建议^[30]。

总体而言,雌激素代谢受到遗传与环境因素的综合调控。遗传多态性可能通过影响代谢酶功能改变代谢路径,而生活方式因素则通过调节雌激素代谢途径进一步影响绝经后乳腺癌的发病风险。这些研究为乳腺癌的发病机制与风险干预策略提供了重要依据,同时凸显了个体化治疗和生活方式调整的潜在价值。

4 测定雌激素代谢物水平的方法

检测雌激素代谢物的水平对于研究其与乳腺癌风险的关系至关重要。传统检测方法包括免疫放射测定法(RIA)和酶联免疫吸附测定法(ELISA),这些方法主要依赖于抗体与测量雌激素其代谢产物的浓度^[31-33]。这些技术虽然具有操作简单、成本降低的优势,但容易发生交叉反应,导致扩增不足,尤其是在绝经后女性雌激素水平较低情况下,测量精度受到限制。近年来,LC-MS/MS技术的发展显著提高了雌激素检测的准确性和一致性。Xu等^[34-35]开发了一种LC-MS/MS方法,可以从样品中同时测定15种代谢产物及总内源性雌激素水平。该方法准确性高、重复性强,并已应用在大型流行病学研究中。通过对比LC-MS/MS与RIA/ELISA方法测量尿液中雌激素代谢物的研究发现,绝经前女性中,两种方法测得的代谢物绝对浓度具有一致性($r_s=0.8\sim 0.9$),特别是在2-OHE1/16 α -OHE1比值的测量中,绝经前相关性为0.6~0.7。在绝经前女性中,LC-MS/MS测量值与RIA和ELISA测量值高度相关($r_s=0.8\sim 0.9$),在绝经后女性中则呈中度相关($r_s=0.4\sim 0.8$)^[36]。这表明在绝经后女性极低的雌激素代谢物浓度下,LC-MS/MS方法表现出更高的测量精度。van der Berg等^[37]进一步优化了固相萃取技术,从少量样品中同时检测来自雌激素的16-羟基化代谢途径的分子,如硫酸盐和葡萄糖苷酸结合物以及孕酮、雌二醇前体和代谢物

以及所有其他雌激素代谢物。LC-MS/MS的引入极大地改进了低浓度环境下雌激素相关代谢物的检测精度和一致性,为绝经后女性相关疾病的研究提供了可靠的技术支持。

5 雌激素代谢物在绝经后乳腺癌中的前瞻性研究

LC-MS/MS技术的发展,为研究雌激素代谢物及其与乳腺癌的关系提供了高精度测量手段。以下总结了几项重要的前瞻性研究及其主要发现。PLCO研究^[5]前瞻性分析纳入了277例乳腺癌患者和423例匹配对照,通过LC-MS/MS检测15种血清雌激素代谢物的浓度;结果显示,2-OH途径的增强显著降低乳腺癌风险,而4-OH途径因其基因毒性与乳腺癌风险增加相关。来自美国的另一研究^[7]进一步分析雌激素代谢物在C-2、C-4和C-16位羟基化的差异,发现2-OH途径代谢活性增强与乳腺癌风险显著降低相关($P<0.011$),即使在调整其他代谢物水平后仍具统计学意义。骨折干预试验(B-FIT)队列研究^[38]同样利用LC-MS/MS技术,验证了雌激素代谢途径与乳腺癌风险之间的关联;该研究发现,雌二醇和雌酮的浓度及其通过C-2和C-4途径的代谢均可能影响乳腺癌风险。特别是2-OH途径的增强被认为具有保护作用,有助于降低乳腺癌风险。在中国女性人群中,一项检测尿液中15种雌激素代谢物的研究^[39]表明,2-OH途径增强可能在乳腺癌发生发展中具有保护作用。综合上述四项研究汇总分析显示,内源性雌二醇和雌酮的水平与乳腺癌风险增加具有因果关系,总雌激素水平与乳腺癌风险呈正相关,而2-OH途径的代谢物水平或2-OH途径/16-OH途径代谢物比值的增加则与风险降低相关^[40]。此外,一项基于上海女性的病例对照研究^[41]使用ELISA测量2-OHE1/16-OHE1比值,发现治疗前高比值与乳腺癌风险降低相关,而治疗后高比值反而与风险增加显著相关。另一项采用高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS/MS)技术的研究^[18]检测了中国女性晨尿中的雌激素代谢物水平,发现乳腺癌患者的2-OHE1、2-OHE2和4-OHE2等浓度显著低于良性对照组。逻辑回归分析显示,4-OHE2和4-MeOE1为乳腺癌风险的独立预测因子。其他研究还包括来自美国和瑞典的前瞻性研究队列^[42],该研究测量了499例乳腺癌患者和对照者的

血清样本中的 2-OHE1 和 16 α -OHE1, 结果表明乳腺癌风险与循环水平的 2-OHE1、16 α -OHE1 及其比值之间不相关。但值得提出的是, 该研究测量雌激素代谢物的方法采用了传统的 RIA/ELISA。基于护士健康研究 (Nurses' Health Study) 的数据^[8]得出了不同的结果: 2-OH 途径代谢物水平升高显著增加乳腺癌风险 ($RR=2.23$, $95\% CI=1.25\sim 3.96$)。即使在调整未结合雌二醇水平后, 这一关联仍然显著。这一发现与先前研究报道的 2-OH 途径可能具有保护作用的结果形成对比。

综合上述研究, 雌激素代谢途径的差异对乳腺癌风险具有重要影响。总雌激素水平与乳腺癌风险呈正相关, 而 2-OH 途径代谢物水平或其与 16-OH 途径代谢物的比值增加与风险降低相关。然而, 不同研究得出的结果存在一定不一致性, 可能与检测方法、研究设计及对照选择有关。未来研究需进一步优化对照组选择, 并统一检测方法, 以提高研究结果的可比性和可靠性。这将为理解雌激素代谢与乳腺癌风险的关系, 以及制定更精准的预防和干预策略提供重要依据。

6 干预雌激素代谢途径的进展

最近, 针对雌激素的干预措施显示出了降低乳腺癌风险的潜力, 特别是通过限制雌激素的生成或增强其保护性作用来实现。芳香化酶抑制剂作为乳腺癌治疗的重要手段, 可以有效减少外周组织中雄激素向雌激素的转化, 从而降低雌激素水平^[43-44]。大规模研究^[45-49]显示, 阿那曲唑和依西美坦在某些高危人群中可显著减少激素受体阳性乳腺癌的发生率。虽然目前这些药物未被美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式批准用于乳腺癌预防, 但部分专家指南已将其作为替代选项纳入推荐。此外, 根据 *Breast Cancer Research Foundation* 的最新综述, 高纤维和植物雌激素饮食对降低绝经后女性乳腺癌风险具有潜在益处。高纤维可通过改善肠道微生物群和降低雌激素水平减少癌症风险, 而植物雌激素如大豆中的异黄酮成分被认为可调节激素代谢, 具有保护作用^[50-51]。除了传统的芳香化酶抑制剂, 研究者还在探索其他靶向雌激素代谢途径的新型药物。例如, 选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 和降解剂 (SERD) 被认为可以通过不同机制干预雌激素信号通路, 达到治疗乳腺癌的目的^[52-53]。这些发现

表明, 通过改变生活方式或化学预防策略来改变机体雌激素代谢状况, 可以预防乳腺癌。

7 总结与展望

绝经后女性体内雌激素与乳腺癌之间的关系仍然是一个复杂且尚未完全阐明的领域。尽管已有研究表明, 雌激素代谢及其相关产物在乳腺癌发生中的作用具有重要意义, 但具体的分子机制和相互作用仍需进一步探讨。未来的研究方向和挑战主要集中在以下几个方面, 跨学科研究: 结合代谢组学、基因组学和人工智能分析技术, 从整体上解析雌激素代谢网络及其对乳腺癌的影响。个体化治疗方案的开发: 基于患者的代谢特征和遗传背景, 开发针对性强的个体化干预方案, 以优化治疗效果并减少副作用。探索未知的代谢路径及其产物的功能: 雌激素代谢途径中可能存在尚未被充分研究的分支或代谢产物, 这些产物可能具有潜在的促癌或抗癌功能。未来研究应重点探索这些未知路径, 进一步揭示其在乳腺癌发生和发展中的作用。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张彦收负责思路设计、撰写文章; 杨志芬、郑丽华负责文献资料收集及文章修改; 刘运江负责文章的写作指导、基金项目支持与对论文的修订。

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. doi:10.3322/caac.21834.
- [2] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47-53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Ding R, Xiao Y, Mo M, et al. Breast cancer screening and early diagnosis in Chinese women[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(4):450-467. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0676.
- [4] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):e279-e289. doi:10.1016/S1470-2045(13)70567-9.
- [5] Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(4):326-339. doi:10.1093/jnci/djr531.

- [6] Almeida M, Soares M, Fonseca-Moutinho J, et al. Influence of estrogenic metabolic pathway genes polymorphisms on postmenopausal breast cancer risk[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(2): 94. doi:10.3390/ph14020094.
- [7] Falk RT, Brinton LA, Dorgan JF, et al. Relationship of serum estrogens and estrogen metabolites to postmenopausal breast cancer risk: a nested case-control study[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2): R34. doi:10.1186/bcr3416.
- [8] Brantley KD, Ziegler RG, Craft NE, et al. Circulating estrogen metabolites and risk of breast cancer among postmenopausal women in the nurses' health study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2024. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-24-0577. [Online ahead of print]
- [9] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3): 270-282. doi: 10.1056/NEJMra050776.
- [10] Santen RJ, Yue W, Wang JP. Estrogen metabolites and breast cancer[J]. *Steroids*, 2015, 99(Pt A): 61-66. doi: 10.1016/j.steroids.2014.08.003.
- [11] Ziegler RG, Fuhrman BJ, Moore SC, et al. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer[J]. *Steroids*, 2015, 99(Pt A):67-75. doi:10.1016/j.steroids.2015.02.015.
- [12] Blair IA. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future[J]. *Steroids*, 2010, 75(4/5):297-306. doi:10.1016/j.steroids.2010.01.012.
- [13] Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 pt a): 231-243. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.018.
- [14] Demers LM, Hankinson SE, Haymond S, et al. Measuring estrogen exposure and metabolism: workshop recommendations on clinical issues[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6):2165-2170. doi: 10.1210/jc.2015-1040.
- [15] Labrie F, Ke YY, Gonthier R, et al. Why both LC-MS/MS and FDA-compliant validation are essential for accurate estrogen assays? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 149: 89-91. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.02.003.
- [16] Darville LNF, Cline JK, Rozmeski C, et al. LC-HRMS of derivatized urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1154: 122288. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122288.
- [17] Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(8): 606-616. doi:10.1093/jnci/94.8.606.
- [18] Li XM, Fang L, Li HJ, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer risk in Chinese population[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(12):1615-1622. doi:10.1530/EC-21-0226.
- [19] Geczik AM, Falk RT, Xu X, et al. Measured body size and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Ghana Breast Health Study[J]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1):9. doi:10.1186/s13058-022-01500-8.
- [20] Wang TT, Nichols HB, Nyante SJ, et al. Urinary estrogen metabolites and long-term mortality following breast cancer[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(3): pkaa014. doi: 10.1093/jncics/pkaa014.
- [21] Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, et al. Association between ESR1, ESR2, HER2, UGT1A4, and UGT2B7 polymorphisms and breast Cancer in Jordan: a case-control study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1257. doi: 10.1186/s12885-019-6490-7.
- [22] Fard ZT. The Effect of Nucleotide Changes in Exon 2 of CYP1B1 (Arg48Gly) on Serum Concentration of Estrogen in Patients with Breast Cancer[J]. *J Clin Res Oncol*, 2020, 3(2):1-6. doi:10.33309/2639-8230.030204.
- [23] García-Martínez A, Gamboa-Loira B, Tejero ME, et al. CYP1A1, CYP1B1, GSTM1 and GSTT1 genetic variants and breast cancer risk in Mexican women[J]. *Salud Publica Mex*, 2017, 59(5):540-547. doi:10.21149/8527.
- [24] Mahabir S, Pfeiffer R, Xu X, et al. Effects of low-to-moderate alcohol supplementation on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women in a controlled feeding study[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(10):2419-2423. doi:10.1002/cam4.1153.
- [25] Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(9):710-715. doi:10.1093/jnci/93.9.710.
- [26] Danforth KN, Eliassen AH, Tworoger SS, et al. The association of plasma androgen levels with breast, ovarian and endometrial cancer risk factors among postmenopausal women[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(1):199-207. doi:10.1002/ijc.24709.
- [27] Strober JW, Brady MJ. Dietary fructose consumption and triple-negative breast cancer incidence[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 367. doi:10.3389/fendo.2019.00367.
- [28] Guinter MA, McLain AC, Merchant AT, et al. A dietary pattern based on estrogen metabolism is associated with breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3):580-590. doi:10.1002/ijc.31387.
- [29] Wiggs AG, Chandler JK, Aktas A, et al. The effects of diet and exercise on endogenous estrogens and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 732255. doi:10.3389/fendo.2021.732255.
- [30] Vahid F, Hajizadeghan K, Khodabakhshi A. Nutritional metabolomics in diet-breast cancer relations: current research, challenges, and future directions-a review[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7):1845. doi:10.3390/biomedicines11071845.
- [31] Bradlow HL, Sepkovic DW, Klug T, et al. Application of an improved ELISA assay to the analysis of urinary estrogen metabolites[J]. *Steroids*, 1998, 63(7/8): 406-413. doi: 10.1016/s0039-128x(98)00041-5.
- [32] Berrino F, Muti P, Micheli A, et al. Serum sex hormone levels after

- menopause and subsequent breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(5):291–296. doi:10.1093/jnci/88.5.291.
- [33] Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(3): 190–197. doi: 10.1093/jnci/87.3.190.
- [34] Xu X, Roman JM, Issaq HJ, et al. Quantitative measurement of endogenous estrogens and estrogen metabolites in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2007, 79(20):7813–7821. doi:10.1021/ac070494j.
- [35] Xu X, Veenstra TD, Fox SD, et al. Measuring fifteen endogenous estrogens simultaneously in human urine by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2005, 77(20):6646–6654. doi:10.1021/ac050697c.
- [36] Faupel-Badger JM, Fuhrman BJ, Xu X, et al. Comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry, RIA, and ELISA methods for measurement of urinary estrogens[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(1): 292–300. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0643.
- [37] van der Berg CL, Venter G, van der Westhuizen FH, et al. Data on the optimisation of a solid phase extraction method for fractionating estrogen metabolites from small urine volumes[J]. *Data Brief*, 2020, 29:105222. doi:10.1016/j.dib.2020.105222.
- [38] Dallal CM, Tice JA, Buist DS, et al. Estrogen metabolism and breast cancer risk among postmenopausal women: a case-cohort study within B-FIT[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(2):346–355. doi: 10.1093/carcin/bgt367.
- [39] Moore SC, Matthews CE, Ou-Shu X, et al. Endogenous estrogens, estrogen metabolites, and breast cancer risk in postmenopausal Chinese women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(10):djw103. doi: 10.1093/jnci/djw103.
- [40] Sampson JN, Falk RT, Schairer C, et al. Association of estrogen metabolism with breast cancer risk in different cohorts of postmenopausal women[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4):918–925. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1717.
- [41] Fowke JH, Qi D, Bradlow HL, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: differential pattern of risk found with pre- versus post-treatment collection[J]. *Steroids*, 2003, 68(1): 65–72. doi: 10.1016/s0039-128x(02)00116-2.
- [42] Arslan AA, Koenig KL, Lenner P, et al. Circulating estrogen metabolites and risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(7): 1290–1297. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0009.
- [43] Serrano D, Gandini S, Thomas P, et al. Efficacy of alternative dose regimens of exemestane in postmenopausal women with stage 0 to II estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(5): 664–672. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.0089.
- [44] De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4):474–485. doi:10.1016/S1470-2045(18)30116-5.
- [45] National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2025.[EB/OL]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf.
- [46] Sharma P. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer prevention[DB/OL]. UpToDate, 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/selective-estrogen-receptor-modulators-and-aromatase-inhibitors-for-breast-cancer-prevention>.
- [47] US Preventive Services Task Force. Medication use to reduce risk of breast cancer: us preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2019, 322(9): 857–867. doi: 10.1001/jama.2019.11885.
- [48] Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al. Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(33):3152–3165. doi: 10.1200/JCO.19.01472.
- [49] González-Palacios Torres C, Barrios-Rodríguez R, Muñoz-Bravo C, et al. Mediterranean diet and risk of breast cancer: an umbrella review[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(4): 600–608. doi: 10.1016/j.clnu.2023.02.012.
- [50] Shaikh AA, Braakhuis AJ, Bishop KS. The Mediterranean diet and breast cancer: a personalised approach[J]. *Healthcare*, 2019, 7(3): 104. doi:10.3390/healthcare7030104.
- [51] Moral R, Escrich E. Influence of olive oil and its components on breast cancer: molecular mechanisms[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 477. doi:10.3390/molecules27020477.
- [52] Yao JQ, Tao YR, Hu ZL, et al. Optimization of small molecule degraders and antagonists for targeting estrogen receptor based on breast cancer: current status and future[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1225951. doi:10.3389/fphar.2023.1225951.
- [53] Sharaf B, Hajahjeh A, Bani Hani H, et al. Next generation selective estrogen receptor degraders in postmenopausal women with advanced-stage hormone receptors-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1385577. doi: 10.3389/fonc.2024.1385577.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:张彦收,杨志芬,郑丽华,等.雌激素代谢与绝经后乳腺癌的临床研究进展[J].中国普通外科杂志,2024,33(11):1897–1903. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.017

Cite this article as: Zhang YS, Yang ZF, Zheng LH, et al. Estrogen metabolism and postmenopausal breast cancer: clinical research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(11):1897–1903. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.017