

女性雌激素与乳腺癌发病和死亡风险因果关联的孟德尔随机化研究

李增俊¹, 林奕蝶¹, 陈海畅¹, 田韞苒¹, 赵健², 朱彩蓉¹

1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院流行病学与卫生统计学系, 四川 成都 610041;

2. 南方科技大学公共卫生及应急管理学院

摘要:目的 探索雌激素与女性乳腺癌发病和死亡风险的关系。方法 使用公开发表的全基因组关联研究汇总数据, 以雌二醇代表雌激素, 将与雌二醇相关的遗传位点作为工具变量, 采用单变量孟德尔随机化(逆方差加权法)方法, 评估雌激素(雌二醇)与女性乳腺癌及其亚型的发病风险(4项指标)和死亡风险(6项指标)间的因果关联。结果 雌二醇水平较高(≥ 175 pmol/L)会增加乳腺癌(不分型)的发病风险($OR = 1.43, 95\% CI: 1.27 \sim 1.60, P = 2.92 \times 10^{-9}$); 雌二醇水平较高也是雌激素受体阴性乳腺癌($OR = 1.41, 95\% CI: 1.25 \sim 1.60, P = 2.16 \times 10^{-8}$)与雌激素受体阳性乳腺癌($OR = 1.49, 95\% CI: 1.29 \sim 1.72, P = 6.92 \times 10^{-8}$)发病的危险因素; 未发现雌二醇与三阴性乳腺癌发病风险的因果关联; 未发现雌二醇与乳腺癌及其亚型死亡风险的因果关联。结论 雌激素水平较高(≥ 175 pmol/L)是乳腺癌(不分型)、雌激素受体阴性与雌激素受体阳性乳腺癌发病的危险因素。

关键词:孟德尔随机化; 雌激素; 乳腺癌亚型; 乳腺癌发病风险; 乳腺癌死亡风险

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)06-1012-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311476

Causal associations of female estrogen with the risk of incidence and mortality of breast cancer: a Mendelian randomization study

LI Zeng-jun*, LIN Yi-die, CHEN Hai-chang, TIAN Yun-he, ZHAO Jian, ZHU Cai-rong

* West China School of Public Health / West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the causal association between estrogen and breast cancer incidence and mortality risk.

Methods Using summary data from genome-wide association studies, with estradiol representing estrogen, genetic variants associated with estradiol were utilized as instrument variables. Employing the univariate Mendelian randomization method, the causal association between estradiol and the risk of incidence (4 outcomes), as well as the risk of mortality (6 outcomes) of female breast cancer and its subtypes, were assessed by the inverse variance-weighted method. **Results** The results revealed that elevated levels of estradiol (≥ 175 pmol/L) were associated with an increased risk of overall breast cancer ($OR = 1.43, 95\% CI: 1.27 - 1.60, P = 2.92 \times 10^{-9}$), estrogen receptor-negative breast cancer ($OR = 1.41, 95\% CI: 1.25 - 1.60, P = 2.16 \times 10^{-8}$), and estrogen receptor-positive breast cancer ($OR = 1.49, 95\% CI: 1.29 - 1.72, P = 6.92 \times 10^{-8}$) incidence. However, there was no evidence that elevated levels of estradiol were the risk factors for triple-negative breast cancer incidence. Moreover, overall breast cancer and its subtypes mortality risks were not shown to be causally related to estradiol. **Conclusion** Elevated estrogen levels (≥ 175 pmol/L) are associated with an increased risk of overall breast cancer, estrogen receptor-negative breast cancer, and estrogen receptor-positive breast cancer incidence.

Keywords: Mendelian randomization; Estrogen; Breast cancer subtypes; Breast cancer incidence; Breast cancer mortality

乳腺癌(breast cancer)严重威胁女性健康^[1], 2020年GLOBOCAN数据显示^[2], 乳腺癌全球发病数

达2 261 419例, 全球死亡数达684 996例, 占女性癌症死亡病例的六分之一。

动物实验提示雌激素可能通过刺激乳腺细胞生长和分化, 影响基因表达等机制导致乳腺癌发生^[3-4], 观察性研究也提示血浆雌激素浓度升高与女性乳腺癌发病风险增加有关^[5-7], 但雌激素与乳腺癌患者死亡风险的关联研究存在不一致。以血浆中生

基金项目: 四川省科技计划项目(2021JDR0189), 中国主要恶性肿瘤的危险因素监测及控制关键技术研究(2016YFC1302505-2)

作者简介: 李增俊(1997—), 男, 硕士在读, 研究方向: 孟德尔随机化方法在流行病学领域的应用

通信作者: 朱彩蓉, E-mail: cairong.zhu@hotmail.com

物活性最强的雌激素——雌二醇^[8]为例, Duggan 等人发现雌二醇水平与女性乳腺癌患者的死亡风险无关^[9], 而 Kensler 等人则认为较高浓度的乳腺癌诊断前雌二醇水平与乳腺癌患者死亡风险较高有关^[10]。此外, 不同乳腺癌亚型的发生机制可能存在差异^[11]: 一项细胞实验显示, 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 与雌激素结合生成复合物, 增加细胞 DNA 受损风险^[7], 进而影响雌激素受体阳性 (estrogen receptor - positive, ER+) 乳腺癌亚型的发生发展; 而一项综述表明降低雌激素水平无法预防雌激素受体阴性 (estrogen receptor - negative, ER-) 乳腺癌亚型发病^[12]。

虽然大量观察性研究探索了雌激素与乳腺癌发病及死亡的关联^[5,9,13], 但关于两者因果关联的证据较少。公开发表的全基因组关联研究 (genome - wide association study, GWAS) 数据, 使采用孟德尔随机化^[14] (Mendelian randomization, MR) 进行因果关联分析成为可能。Nounu 等人基于 MR 方法的研究提示雌二醇水平升高是乳腺癌 (不分型) 及 ER+ 亚型发病的危险因素^[15]。但该研究使用的有关雌二醇的 GWAS 数据样本量较小, 其代表性可能不足, 且该研究未对雌二醇与乳腺癌死亡的因果关联进行探索。

因此, 本研究使用可获得的样本量更大的 GWAS 数据, 基于 MR 的方法, 以雌二醇代表雌激素, 探索雌激素与乳腺癌及其分型的发病和死亡风险的因果关联, 为乳腺癌发生和预后提供因果关联证据。

1 数据与方法

1.1 数据来源 雌二醇的遗传数据来自于一项公开

发表的 GWAS 数据^[16], 总样本量为 163 985。该 GWAS 通过 logistic 回归计算获得, 调整了年龄、性别、是否接受过激素替代疗法、是否使用过口服避孕药、活产次数、更年期状态等。此外, 该数据中雌二醇为二分类变量, 即不低于与低于检测下限 (175 pmol/L)。

乳腺癌发病及死亡风险遗传关联数据来自乳腺癌协会联盟^[17-19]。乳腺癌发病风险 GWAS 采用 logistic 回归计算获得, 数据包括 133 348 例对照与 113 789 例病例, 并调整了年龄、国家等协变量。乳腺癌细胞中主要包括 ER、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal receptor 2, HER2)^[20] 三种受体表达类型。本研究采用乳腺癌 (不分型)、ER-、ER+ 以及三阴性 (triple - negative, TN) 乳腺癌 (ER、PR 和 HER2 表达均为阴性的乳腺癌) 发病风险的 4 项指标。

乳腺癌死亡风险数据总病例数达 91 686 例, 以乳腺癌患者作为研究对象, 采用 Cox 比例风险回归模型计算基因型与乳腺癌特异性死亡率相关的风险比 (hazard ratio, HR), 调整了诊断年龄、肿瘤特征、以及与定义肿瘤分型所无关的治疗方式^[18]。本研究采用 5 年与 15 年乳腺癌及其分型死亡风险数据等 6 项指标。

雌二醇、乳腺癌发病风险以及死亡风险数据均来自于欧洲女性人群。本研究使用的 GWAS 数据详细信息见表 1。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设计 本研究以雌二醇作为暴露, 以乳腺癌及其亚型发病风险的 4 项指标、死亡风险的 6 项

表 1 雌二醇与乳腺癌 GWAS 汇总数据信息

Table 1 Data sources for estradiol and breast cancer GWAS

| 变量 | 发表年份 | 人群 | 性别 | 样本量 | PMID |
|-------------------|------|-----|----|----------------------------------|------------|
| 暴露 | | | | | |
| 雌二醇 | 2021 | 欧洲人 | 女 | 不低于检测下限: 37 461; 低于检测下限: 126 524 | 34 255 042 |
| 结局 | | | | | |
| 乳腺癌发病风险 | | | | | |
| 乳腺癌 (不分型) | 2020 | 欧洲人 | 女 | 病例组: 133 348; 对照组: 113 789 | 31 605 532 |
| TN | 2020 | 欧洲人 | 女 | 病例组: 8 602; 对照组: 91 477 | 31 605 532 |
| ER- | 2017 | 欧洲人 | 女 | 病例组: 21 468; 对照组: 105 974 | 29 059 683 |
| ER+ | 2017 | 欧洲人 | 女 | 病例组: 69 501; 对照组: 105 974 | 29 059 683 |
| 乳腺癌死亡风险 | | | | | |
| 5 年死亡, ER- | 2021 | 欧洲人 | 女 | 死亡例数: 638; 总病例数: 6 411 | 34 407 845 |
| 5 年死亡, ER+ | 2021 | 欧洲人 | 女 | 死亡例数: 773; 总病例数: 27 340 | 34 407 845 |
| 15 年死亡, 乳腺癌 (不分型) | 2021 | 欧洲人 | 女 | 死亡例数: 7 531; 总病例数: 91 686 | 34 407 845 |
| 15 年死亡, TN | 2021 | 欧洲人 | 女 | 死亡例数: 677; 总病例数: 5 631 | 34 407 845 |
| 15 年死亡, ER- | 2021 | 欧洲人 | 女 | 死亡例数: 907; 总病例数: 6 852 | 34 407 845 |
| 15 年死亡, ER+ | 2021 | 欧洲人 | 女 | 死亡例数: 2 298; 总病例数: 30 137 | 34 407 845 |

注: GWAS: genome - wide association study; TN: 三阴性乳腺癌; ER-: 雌激素受体阴性乳腺癌; ER+: 雌激素受体阳性乳腺癌。

指标,共 10 项指标作为结局,使用两样本 MR 方法估计雌二醇对各结局的因果效应,研究设计见图 1。MR 方法基于三个基本假设^[21],本研究通过设置严格的阈值,选择与雌二醇水平相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量,以满足“关联性”假设;在工具变量选择时,筛选与混杂因素相关的 SNPs 并剔除,以满足“独立性”假设;为避免工具变量通过其他途径影响结局,在进行 MR 分析时,可进行水平多效性分析^[22],或排除具有多效性的工具变量以满足“排他性”假设。

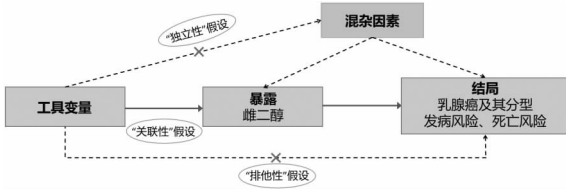


图 1 孟德尔随机化研究设计图

Fig. 1 Mendelian randomization study design

1.2.2 工具变量选择 MR 方法采用 SNP 作为工具变量。在雌二醇的 GWAS 数据中,选取具有全基因组意义的 SNP ($P < 5 \times 10^{-8}$) 作为雌二醇的工具变量。使用来自于欧洲人群的千人基因组计划数据集作为参考面板,进行了严格的连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)分析,以确保工具变量之间的独立性。采用 PLINK 软件中的计算方法,设置 LD 范围在 10 000 kb 之内,连锁不平衡参数 $r^2 < 0.001$ 。若在结局的 GWAS 中没有与暴露的工具变量相匹配的 SNP 时,可以使用与该工具变量高度 LD 的 SNP 进行替代,范围在 1 000 kb 之内, $r^2 > 0.80$,通过在线平台 LDlink (<https://ldlink.nci.nih.gov/tab=ldproxy>) 进行查找。

同时在 PhenoScanner 在线平台 (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>) 中对各 SNP

所关联的性状进行检索,如若 SNP 与混杂因素相关,则将该 SNP 剔除。本研究仅将成年人身体质量指数(body mass index, BMI)^[23-24] 作为混杂因素进行查找。

1.2.3 弱工具变量检验 通过计算 F 统计量,检测工具变量是否存在弱工具变量偏倚。工具变量 $F > 10$,则认为存在弱工具变量的可能性较小^[25-26]。计算公式如下:

$$R^2 = \frac{2\beta^2 MAF(1 - MAF)}{2\beta^2 MAF(1 - MAF) + 2N \times SE_{\beta}^2 MAF(1 - MAF)}$$

$$F = \frac{(N - k - 1)R^2}{k(1 - R^2)}$$

其中, β 为 SNP 对暴露的遗传效应估计值, MAF 为较小的等位基因频率, N 为暴露的 GWAS 样本量, SE_{β} 为 SNP 对暴露的遗传效应估计值的标准误差, R^2 表示暴露的 SNP 所解释的变异比例, k 表示工具变量的数量。

1.2.4 分析方法 当只有 1 个 SNP 满足工具变量筛选条件时,使用 Wald 比值法进行暴露对结局的因果效应的估计,即用此工具变量对暴露的效应值除以工具变量对结局的效应值。当有多个 SNP 满足工具变量筛选条件时,采用基于逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)的 MR 分析作为分析方法,即对单个 SNP 计算的 Wald 比值进行加权,探索暴露对结局的因果效应^[27]。

1.3 分析软件 MR 分析通过 R 软件(4.3.1 版本)的“TwoSampleMR”程序包实现,森林图通过“forestplot”软件包绘制。

2 结果

2.1 工具变量选择结果 根据工具变量筛选条件,最终纳入的 SNP 信息见表 2。共有 2 个 SNP 满足要求。 F 统计量结果显示所有 SNP 均满足 $F > 10$,存在弱工具变量的可能性较小。

表 2 雌二醇工具变量基本信息

Table 2 Basic information on estradiol instrumental variables

| SNP | 所在基因 | EA | OA | β | s_{β} | P 值 | R^2 | F 值 |
|------------|--------|----|----|---------|-------------|------------------------|-----------------------|-------|
| rs16991615 | MCM8 | A | G | 0.13 | 0.02 | 4.67×10^{-8} | 1.82×10^{-4} | 14.92 |
| rs45446698 | CYP3A7 | G | T | -0.21 | 0.03 | 7.62×10^{-12} | 2.86×10^{-4} | 23.43 |

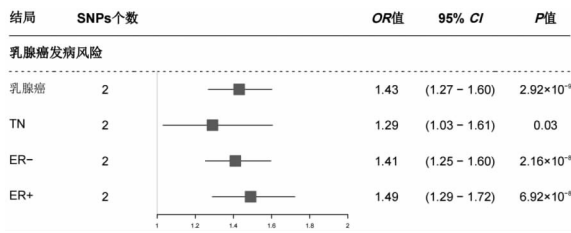
注:SNP:单核苷酸多态性;EA:效应等位基因;OA:非效应等位基因; β :工具变量的效应值; s_{β} :效应值的标准误差。

2.2 分析结果

2.2.1 雌激素与乳腺癌及其亚型发病风险的分析结果 IVW 分析结果见图 2。结果显示雌激素水平较高(≥ 175 pmol/L)是乳腺癌(不分型)($OR = 1.43$,

$95\% CI: 1.27 \sim 1.60, P = 2.92 \times 10^{-9}$) 发病的危险因素。以乳腺癌亚型发病为结局的分析结果显示,雌激素水平高与 ER-乳腺癌($OR = 1.41, 95\% CI: 1.25 \sim 1.60, P = 2.16 \times 10^{-8}$) 和 ER+乳腺癌($OR = 1.49$,

95% CI: 1.29 ~ 1.73, $P = 6.92 \times 10^{-8}$) 发病风险存在因果关联。未发现雌激素与 TN 乳腺癌 ($OR = 1.17$, 95% CI: 0.88 ~ 1.56, $P = 0.28$) 的发病风险之间的因果关联。

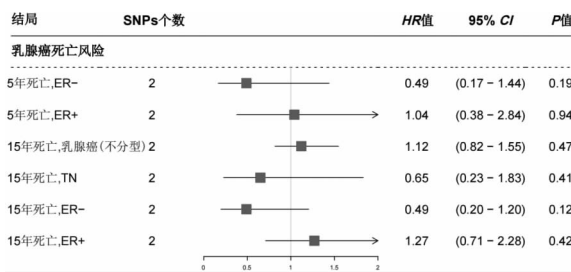


注: TN: 三阴性乳腺癌; ER-: 雌激素受体阴性乳腺癌; ER+: 雌激素受体阳性乳腺癌。

图2 雌激素与乳腺癌发病风险的因果效应森林图

Fig. 2 Forest plot of causal effects of estradiol on the risk of breast cancer

2.2.2 雌激素与乳腺癌及其亚型患者死亡风险的分析结果 IVW 分析结果见图3, 在6个与乳腺癌患者死亡相关的结局中, 未发现遗传预测的雌激素与乳腺癌患者死亡风险的因果关联。



注: TN: 三阴性乳腺癌; ER-: 雌激素受体阴性乳腺癌; ER+: 雌激素受体阳性乳腺癌。

图3 雌激素与乳腺癌死亡风险的因果效应森林图

Fig. 3 Forest plot of causal effects of estradiol on mortality risk of breast cancer

3 讨论

本研究结果提示雌激素水平较高 (≥ 175 pmol/L) 是乳腺癌(不分型) ($OR = 1.43$, $P = 2.92 \times 10^{-9}$), ER- 乳腺癌 ($OR = 1.41$, $P = 2.16 \times 10^{-9}$) 和 ER+ 乳腺癌 ($OR = 1.49$, $P = 6.92 \times 10^{-9}$) 发病的危险因素, 但与 TN 乳腺癌发病不存在因果关联。未发现雌激素与乳腺癌患者死亡风险的因果关联。

雌激素水平较高是乳腺癌(不分型)与 ER+ 乳腺癌发病的危险因素。Fuhman 等人发现内源性游离雌激素增加与绝经后乳腺癌(不分型)风险增加显著相关^[5], 这与本研究结论一致。雌激素是 ER+ 乳腺

癌生长的主要调节因子, 能够与 ER 结合形成复合物并进入细胞核, 调节基因表达并促进乳腺细胞的增殖和生长^[28], 从而增加乳腺癌的风险。

雌激素水平较高也是 ER- 乳腺癌发病的危险因素。先前的 MR 研究显示雌二醇与 ER- 乳腺癌发病风险的因果关联 OR 值为 1.01^[15], 方向与本研究一致, 但由于该 GWAS 样本量较小且存在弱工具变量, 因此结论无统计学意义。而本研究使用的工具变量经过严格筛选, 其中 rs45446698 位点能够影响内源性激素代谢^[29]; rs16991615 也已被认为能够独立影响雌激素水平^[30], 工具变量可靠。既往实验研究发现, 经过雌激素处理的乳腺癌细胞能够更快地从分裂间期进入分裂期, 该过程受到线粒体调控, 不依赖于 ER 信号通路^[31]。此外, 实验性研究提示雌激素水平升高能够诱导正常组织中 PR 表达^[28], 雌激素可能通过 PR 途径对乳腺癌发病造成影响^[32]。雌激素与 TN 乳腺癌发病不存在因果关联, 未能控制 PR 表达可能是雌激素对 ER- 乳腺癌与 TN 乳腺癌因果效应不同的原因之一。

雌激素水平与乳腺癌及其亚型患者死亡风险的关联不明确。本研究结果提示雌激素水平与乳腺癌及其亚型患者死亡风险无因果关联, 结论仅得到一项队列研究的支持^[9]。虽然另外 3 项队列研究^[10, 33-34]中雌激素测量于乳腺癌患者治疗的不同阶段, 但均提示雌激素水平与乳腺癌死亡风险有关联。考虑到观察性研究的固有缺陷, 以及本研究中乳腺癌亚型死亡风险相关 GWAS 数据的死亡例数较小, 提示雌激素水平与乳腺癌及其亚型患者死亡风险的关联需要进一步探索。

本研究具有以下优点: (1) 采用 MR 方法, 利用最新的 GWAS 数据系统全面地探索了雌激素与乳腺癌及其亚型发病、死亡的因果关联, 结果不易受到混杂与反向因果的影响^[35]。(2) 本研究采取严格的工具变量筛选流程, SNP 经过 PhenoScanner 检索, 工具变量可靠。

本研究也存在局限性: (1) 仅使用欧洲女性数据进行分析, 因此将该结论推广至其他人种时还需要证据支持^[36]。(2) 由于测量方式的限制, 本研究的雌二醇为二分类数据(不低于检测下限与低于检测下限)。然而, 女性雌激素的水平呈周期性变化, 根据月经周期阶段不同而波动^[35]。本研究采用的雌激素水平为某一时间点测量数据, 可能对女性整个月经周期雌激素水平的代表性有限。(3) 数据无法区分不同 PR 状态, 未进一步分析雌激素对 PR 相关乳腺癌因果效应。(4) 由于工具变量数量较少, 结果对于 SNPs 的选择比较敏感, 采用共定位分析^[38]能够进一步排除非共

定位导致工具变量违背基本假设的情形。而本研究未能采用共定位分析评估工具变量与暴露和结果之间的关系。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Tao XT, Li T, Gandomkar Z, et al. Incidence, mortality, survival, and disease burden of breast cancer in China compared to other developed countries [J]. *Asia - Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2023, 19(6): 645 - 654.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [3] Ors A, Chitsazan AD, Doe AR, et al. Estrogen regulates divergent transcriptional and epigenetic cell states in breast cancer [J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(20): 11492 - 11508.
- [4] Khatpe AS, Adebayo AK, Herodotou CA, et al. Nexus between PI3K/AKT and Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(3): 369.
- [5] Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012, 104(4): 326 - 339.
- [6] Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies [J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(10): 1009 - 1019.
- [7] Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, et al. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(7): 6834.
- [8] Xiang D, Liu Y, Zhou SJ, et al. Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 5523516.
- [9] Duggan C, Stanczyk F, Campbell K, et al. Associations of sex steroid hormones with mortality in women with breast cancer [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 155(3): 559 - 567.
- [10] Kensler KH, Eliassen AH, Rosner BA, et al. Pre - diagnostic sex hormone levels and survival among breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019, 174(3): 749 - 758.
- [11] McCarthy AM, Friebel - Klingner T, Ehsan S, et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes [J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(18): 6456 - 6467.
- [12] Starek - Świechowiec B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens - breast cancer and chemoprevention [J]. *Pharmacological Reports*, 2021, 73(6): 1497 - 1512.
- [13] Cold S, Cold F, Jensen MB, et al. Systemic or vaginal hormone therapy after early breast cancer: a Danish observational cohort study [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2022, 114(10): 1347 - 1354.
- [14] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genetic Epidemiology*, 2013, 37(7): 658 - 665.
- [15] Nounu A, Kar SP, Relton CL, et al. Sex steroid hormones and risk of breast cancer: a two - sample Mendelian randomization study [J]. *Breast Cancer Research*, 2022, 24(1): 66.
- [16] Schmitz D, Ek WE, Berggren E, et al. Genome - wide association study of estradiol levels and the causal effect of estradiol on bone mineral density [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, 106(11): e4471 - e4486.
- [17] Kapoor PM, Lindström S, Behrens S, et al. Assessment of interactions between 205 breast cancer susceptibility loci and 13 established risk factors in relation to breast cancer risk, in the Breast Cancer Association Consortium [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2020, 49(1): 216 - 232.
- [18] Morra A, Escala - Garcia M, Beesley J, et al. Association of germline genetic variants with breast cancer - specific survival in patient subgroups defined by clinic - pathological variables related to tumor biology and type of systemic treatment [J]. *Breast Cancer Research*, 2021, 23(1): 86.
- [19] Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci [J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 92 - 94.
- [20] Orrantia - Borunda E, Anchondo - Nuñez P, Acuña - Aguilar LE, et al. Subtypes of breast cancer [J]. *Breast Cancer [Internet]*, 2022; chapter 3.
- [21] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2022, 12(4): a041302.
- [22] Zhu XF. Mendelian randomization and pleiotropy analysis [J]. *Quantitative Biology*, 2021, 9(2): 122 - 132.
- [23] García - Estévez L, Cortés J, Pérez S, et al. Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 705911.
- [24] Bhardwaj P, Brown KA. Obese adipose tissue as a driver of breast cancer growth and development: update and emerging evidence [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 638918.
- [25] Gagliano talian SA, Evans DM. Ten simple rules for conducting a Mendelian randomization study [J]. *PLOS Computational Biology*, 2021, 17(8): e1009238.
- [26] Li X, Li HY, Cheng JD, et al. Causal associations of thyroid function and age - related macular degeneration: a two - sample Mendelian randomization study [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2022, 239: 108 - 114.
- [27] Richmond RC, Davey smith G. Mendelian randomization: concepts and scope [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2022, 12(1): a040501.
- [28] Scabia V, Ayyanan A, De martino F, et al. Estrogen receptor positive breast cancers have patient specific hormone sensitivities and rely on progesterone receptor [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3127.
- [29] Johnson N, Maguire S, Morra A, et al. CYP3A7 * 1C allele: linking premenopausal oestrogen and progesterone levels with risk of hormone receptor - positive breast cancers [J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 124(4): 842 - 854.
- [30] Johansson Å, Schmitz D, Höglund J, et al. Investigating the effect of estradiol levels on the risk of breast, endometrial, and ovarian cancer [J]. *Journal of Endocrine Society*, 2022, 6(8): bvac100.

- factors in Chinese adults: a cohort study with long-term follow-up[J]. *Medical Science Monitor*, 2022, 28: e934886.
- [10] 林伟强,王春霞,李明卓,等. 中老年人血压变化轨迹与冠心病发病的关系[J]. *山东大学学报:医学版*,2019,57(4):106-112.
Lin WQ, Wang CX, Li MZ, et al. Association between trajectory of blood pressure and risk of coronary heart disease in middle aged and elderly population[J]. *Journal of Shandong University: Health Science*, 2019, 57(4): 106-112.
- [11] 姚溪,裴晓婷,曲哲. 1991—2015 年中国成人高血压患病率、知晓率、治疗率、控制率的变化趋势及其影响因素研究[J]. *中国全科医学*,2022,25(7):803-814.
Yao X, Pei XT, Qu Z. Prevalence, awareness, treatment and control rates of hypertension in Chinese adults: trend and associated factors from 1991 to 2015[J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(7): 803-814.
- [12] Wang JG, Zhang W, Li Y, et al. Hypertension in China: epidemiology and treatment initiatives [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2023, 20(8): 531-545.
- [13] Nagin DS. Group-based trajectory modeling: an overview [J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2014, 65(2/3): 205-210.
- [14] 冯国双,于石成,刘世炜. 轨迹分析模型在追踪数据分析中的应用[J]. *中国预防医学杂志*,2014,15(3):292-295.
Feng GS, Yu SC, Liu SW. Application of trajectory analysis model in tracking data[J]. *China Preventive Medicine*, 2014, 15(3): 292-295.
- [15] Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A sas procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories[J]. *Sociological Methods & Research*, 2001, 29(3): 374-393.
- [16] 张晨旭,谢峰,林振,等. 基于组轨迹模型及其研究进展[J]. *中国卫生统计*,2020,37(6):946-949.
Zhang CX, Xie F, Lin Z, et al. Group-based trajectory modelling and its research progress[J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2020, 37(6): 946-949.
- [17] Tanaka K, Koga M, Fukuda-Doi M, et al. Temporal trajectory of systolic blood pressure and outcomes in acute intracerebral hemorrhage: ATACH-2 trial cohort[J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 1854-1862.
- [18] 黄金杰,李俊娟,张昕蕾,等. 收缩压纵向轨迹对新发慢性肾脏病的影响[J]. *解放军医学杂志*,2021,46(1):49-56.
Huang JJ, Li JJ, Zhang XL, et al. Relationship of longitudinal trajectory of systolic blood pressure to new-onset chronic kidney disease[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2021, 46(1): 49-56.
- [19] Jiang XJ, Liu ZL, She Q, et al. Blood pressure control rate and associated risk factors in hospitals of different grades in Chongqing, China[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 176(3): 800-804.
- [20] 赵勇. 高血压患者血压控制效果相关影响因素分析[J]. *现代诊断与治疗*,2021,32(24):3953-3954.
Zhao Y. Analysis of related influencing factors of blood pressure control effect in hypertensive patients[J]. *Modern Diagnosis & Treatment*, 2021, 32(24): 3953-3954.
- [21] 林菲,朱晓云. 基于 logistic 回归与决策树模型的老年高血压患者血压控制影响因素分析[J]. *上海医药*,2022,43(16):51-55.
Lin F, Zhu XY. Analysis of influencing factors of blood pressure control in the elderly patients with hypertension based on logistic regression and decision tree model [J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2022, 43(16): 51-55.
- [22] 韩璐,罗婷婷,王珊. 原发性高血压患者血压控制效果的影响因素[J]. *中国卫生工程学*,2023,22(2):214-216, 219.
Han L, Luo TT, Wang S. The influencing factors of blood pressure control in patients with essential hypertension[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2023, 22(2): 214-216, 219.
- [23] 张燕,杨艳,雷智,等. 社区高血压患者血压控制情况及影响因素分析[J]. *现代预防医学*,2018,45(1):62-66.
Zhang Y, Yang Y, Lei Z, et al. Hypertension control and influencing factors in community[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2018, 45(1): 62-66.

收稿日期:2023-08-16

(上接第 1016 页)

- [31] Felty Q, Singh KP, Roy D. Estrogen-induced G1/S transition of G0-arrested estrogen-dependent breast cancer cells is regulated by mitochondrial oxidant signaling[J]. *Oncogene*, 2005, 24(31): 4883-4893.
- [32] Moldoveanu D, Hoskin TL, Day CN, et al. Clinical behavior, management, and treatment response of estrogen receptor low (1-10%) breast cancer[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2023, 30(11): 6475-6483.
- [33] Li JX, Li CY, Feng ZW, et al. Effect of estradiol as a continuous variable on breast cancer survival by menopausal status: a cohort study in China[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2022, 194(1): 103-111.
- [34] Kim JY, Han W, Moon HG, et al. Prognostic effect of preoperative serum estradiol level in postmenopausal breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 503.
- [35] Burgess S, Swanson SA, Labrecque JA. Are mendelian randomization investigations immune from bias due to reverse causation? [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2021, 36(3): 253-257.
- [36] De Leeuw C, Savage J, Bucur IG, et al. Understanding the assumptions underlying Mendelian randomization [J]. *European Journal of Human Genetics*, 2022, 30(6): 653-660.
- [37] Schmalenberger KM, Tauseef HA, Barone JC, et al. How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 123: 104895.
- [38] Zuber V, Grinberg NF, Gill D, et al. Combining evidence from Mendelian randomization and colocalization: Review and comparison of approaches [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2022, 109(5): 767-782.

收稿日期:2023-11-24