· 临床与预防 ·

长期乳腺癌患病人群极低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病的关联研究

赵彦辰[1],李芸菲[1],王佳鹤[1],孙希子[1],武志远[2],郭秀花[1],陶丽新[1]

1. 首都医科大学公共卫生学院,流行病与卫生统计学系,北京环境衰老重点实验室,北京 100069;
2. 哈佛大学陈曾熙公共卫生学院

摘要:目的 探讨长期乳腺癌患病人群中极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)及其组分与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险的关联。**方法** 基于英国生物银行前瞻性队列,纳入基线 2006—2010 年乳腺癌病程≥3 年的女性患者 2 333 例,随访时间截止 2023 年 12 月 31 日。采用 Cox 比例风险回归模型研究 VLDL-C 及其组分胆固醇酯(VLDL-CE)和游离胆固醇(VLDL-FC)与 ASCVD 风险的关联性。**结果** 在中位随访 13.9 年期间,共 238 名研究对象发生了 ASCVD。与最低四分位数组相比,VLDL-C 最高四分位数组 ASCVD 风险增加 61%(*HR* = 1.61, 95% *CI*: 1.09~2.37)。VLDL-CE 和 VLDL-FC 显示类似趋势,其中 VLDL-FC 与 ASCVD 的关联效应值更高。分层分析结果显示,在接受癌症治疗的研究对象中 VLDL-C 与 ASCVD 风险的关联更为显著。**结论** 在长期乳腺癌患病人群中,VLDL-C 及其组分与 ASCVD 风险呈正向关联,提示 VLDL-C 可作为该人群心血管风险评估的重要指标。

关键词:乳腺癌;动脉粥样硬化性心血管疾病;极低密度脂蛋白;英国生物银行

中图分类号:R543.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-8507(2026)08-1530-07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202510098

Association of very-low-density lipoprotein cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease in long term breast cancer survivors

ZHAO Yan-chen*, LI Yun-fei, WANG Jia-he, SUN Xi-zi, WU Zhi-yuan, GUO Xiu-hua, TAO Li-xin

** Beijing Key Laboratory of Environment and Aging, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China*

Abstract: Objective To investigate the association between very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and its components with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk in long-term breast cancer survivors. **Methods** This study included 2 333 female participants with a history of breast cancer diagnosed at least 3 years before baseline in the UK Biobank. Cox proportional hazards models were used to assess the associations of VLDL-C and its components, cholesteryl ester (VLDL-CE) and free cholesterol (VLDL-FC), with ASCVD incidence. **Results** During a median follow-up of 13.9 years, 238 participants developed ASCVD. Compared with the lowest quartile, participants in the highest quartile of VLDL-C had a 61% higher risk of ASCVD (*HR* = 1.61, 95% *CI*: 1.09-2.37). Similar associations were observed for VLDL-CE and VLDL-FC, with a stronger effect for VLDL-FC. Subgroup analyses revealed that the association between VLDL-C and ASCVD was more significant among participants receiving cancer treatment. **Conclusion** Among long-term breast cancer survivors, elevated VLDL-C and its components are positively associated with ASCVD risk, suggesting their potential as biomarkers for cardiovascular risk assessment in this population.

Keywords: Breast cancer; Atherosclerotic cardiovascular disease; Very-low-density lipoprotein; UK Biobank

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发病率持续上升[1]。最新全球疾病负担研究显示 2022 年新发病例约 230 万例[2]。随着筛查与治疗水平的不断进步,患者总体生存率显著提高,长期复发风险降低[3],乳腺癌逐渐成为可长期管理的疾病[4]。长期生存的乳腺癌患者面临多种非肿瘤相关并发症,其健康管理和生活质量已成为临床关注重点。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)

基金项目:北京市自然科学基金(7262160);首都卫生发展科研专项项目(2024-1G-4033)

作者简介:赵彦辰(2000—),女,硕士在读,研究方向:卫生统计学,E-mail:zhaoyc@mail.ccmu.cn

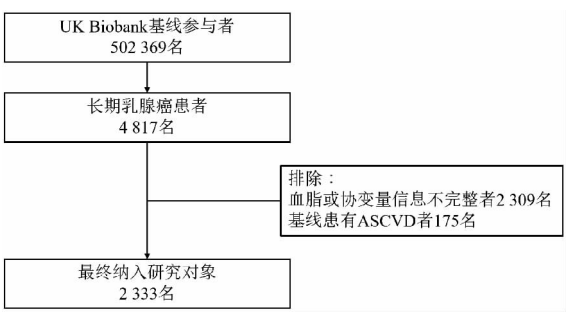
通信作者:陶丽新,E-mail:taolixin@ccmu.edu.cn

是长期乳腺癌患病人群中非肿瘤相关的主要死因之一[5-6]。乳腺癌与 ASCVD 可能共享多种危险因素和病理生理机制,包括肥胖及血脂异常等[7-9]。

研究表明以甘油三酯和富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride - rich lipoprotein, TRL)升高为特征的血脂异常,与 ASCVD 发生密切相关[10-11]。极低密度脂蛋白胆固醇(very - low - density lipoprotein cholesterol, VLDL - C)作为 TRL - C 的主要组成部分,被认为是潜在的重要心血管风险因子[12-13]。尽管 VLDL - C 在一般人群中已被证实与 ASCVD 显著相关[14-15],但在乳腺癌患者中相关研究仍较少。此外 VLDL - C 可进一步分为胆固醇酯(cholesterol ester, VLDL - CE)和游离胆固醇(free cholesterol, VLDL - FC),不同组分可能在动脉粥样硬化的发生和进展中发挥不同作用[16-17],但在乳腺癌患者中的作用尚不清楚。因此,本研究旨在病程超过三年的长期乳腺癌患病人群中探讨 VLDL - C 及其组分与 ASCVD 的关联,为该人群的心血管风险评估与管理提供新的证据支持。

1　对象与方法

1.1　*研究对象*　本研究基于英国生物银行前瞻性队列开展分析,该队列于 2006—2010 年间在英国招募超 50 万名年龄在 40 至 69 岁的参与者,并通过住院记录和国家健康登记获取结局信息。本研究的纳入标准为:(1)基线时乳腺癌病程≥3 年;(2)性别为女性;排除标准为:(1)基线时已确诊 ASCVD;(2)血脂信息或协变量信息不完整。纳入排除流程图见图 1,最终纳入 2 333 名符合条件的研究对象。英国生物银行的研究获得西北多中心研究伦理委员会批准,所有研究对象均签署书面知情同意书。本研究获得英国生物银行审查和批准(项目 ID: 88589)。



注:ASCVD,动脉粥样硬化性心血管疾病。

图 1　纳入排除流程图

Fig. 1　Flowchart of participant inclusion and exclusion

1.2　*ASCVD 诊断及随访*　ASCVD 的诊断依据国际疾病分类(ICD)代码和手术编码(OPCS)确定,定义为急性冠状动脉综合征、心肌梗死史、稳定或不稳定心绞痛、冠状动脉或其他血管重建术、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作和周围血管病变[18]。随访起始时间为基线 2006—2010 年,随访截至首次发生 ASCVD、失访或 2023 年 12 月 31 日,以先发生者为准。

1.3　*VLDL - C 测量与数据处理*　英国生物银行采用核磁共振光谱技术对参与者的非空腹血浆样本进行定量测定。样本随机分配至 96 孔板中,每块孔板最多包含 94 个参与者样本,其余两个孔用于内部对照以评估一致性。在数据质量控制和预处理过程中,剔除技术性变异及超过 ±4 标准差的极端值。对数据进行 log1p 转换以近似正态分布,随后进行标准化处理。

1.4　*协变量定义*　本研究纳入协变量包括人口学特征、社会经济因素、生活方式因素、人体测量指标及基线健康状况。人口学特征与社会经济因素涵盖年龄、性别、受教育程度及汤森剥夺指数,其中教育水平分为三类:大学及以上、高级中等教育及低级中等教育[19],汤森剥夺指数按四分位数分类[20]。生活方式因素包括饮酒(从不、既往及当前饮酒)、吸烟(从不、既往及当前吸烟)、体力活动水平、睡眠时长及饮食评分。体力活动水平依据国际体力活动问卷评估[21],分为低、中、高三类。睡眠时长根据问卷获得。饮食评分通过问卷收集,并依据美国心脏协会推荐的健康饮食模式评估,划分为健康饮食或非健康饮食[22]。人体测量指标通过标准化体格检查获取,并据此计算身体质量指数(body mass index, BMI)。基线健康状况包括高血压、糖尿病、降脂药治疗及癌症治疗,其中高血压和糖尿病通过自报病史、用药记录及 ICD 综合确定;降脂药治疗通过调查问卷和自报药物记录获取;癌症治疗情况根据 OPCS 记录及用药记录获取。心理社会因素包括抑郁水平,使用 PHQ - 4 量表进行评估[23]。

1.5　*统计方法*　研究对象的基线特征以均值 ± 标准差或中位数(25 百分位数,75 百分位数)表示连续变量,以例数(百分比)表示分类变量。正态分布变量采用 ANOVA 进行比较,偏态变量则使用 Kruskal - Wallis 检验分析。分类变量比较采用 Pearson 卡方检验或 Fisher 确切检验。根据研究对象是否发生 ASCVD 分组,比较基线特征。根据癌症治疗的不同分组,比较 VLDL - C 及其组分的分布及区别。构建 Cox 比例风险回归模型分析 VLDL - C 及其组分对 ASCVD 发病风险的独立影响,估算风险比(hazard ratio, *HR*)及 95% 置信区间(confidence interval, *CI*)。模型 1 为基础模型,调整年龄、高血压、糖尿病、癌症

治疗及抑郁水平;模型 2 在模型 1 基础上进一步调整教育水平、汤森剥夺指数、吸烟、饮酒、睡眠时长、体力活动水平、饮食评分及 BMI。考虑潜在交互效应,按基线年龄、BMI、吸烟、糖尿病、高血压及癌症治疗进行分层分析。分别排除随访前两年发生 ASCVD 的研究对象和基线进行降脂药治疗的研究对象,进行敏感性分析。数据分析使用 R 4.3.0 软件进行,统计检验为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$。

2 结 果

2.1 基线人群特征 本研究共纳入 2 333 名研究对象,在中位随访时间 13.9 年中,238 名研究对象发生 ASCVD,发病率 10.2%。与未发生 ASCVD 组相比,发生 ASCVD 组研究对象年龄更大,BMI 更高,更可能吸烟,降脂药治疗比例更高,且糖尿病和高血压的患病率更高(表 1)。

表 1 研究对象基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the study population

变量	总体 (n = 2 333)	未发生 ASCVD (n = 2 095)	发生 ASCVD (n = 238)	P 值
VLDL - C [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.72(0.56, 0.90)	0.72(0.55, 0.90)	0.76(0.62, 0.94)	0.028
VLDL - CE [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.44(0.34, 0.54)	0.43(0.34, 0.54)	0.45(0.37, 0.55)	0.065
VLDL - FC [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.28(0.22, 0.36)	0.28(0.21, 0.36)	0.30(0.24, 0.38)	0.008
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.7 ± 6.5	59.4 ± 6.6	62.2 ± 5.6	< 0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	27.2 ± 4.9	27.0 ± 4.8	28.9 ± 5.5	< 0.001
吸烟 [例(%)]				
从不吸烟	1 315(56.4)	1 211(57.8)	104(43.7)	< 0.001
既往吸烟	831(35.6)	730(34.8)	101(42.4)	
当前吸烟	187(8.0)	154(7.4)	33(13.9)	
饮酒 [例(%)]				0.227
从不饮酒	123(5.3)	106(5.1)	17(7.1)	
既往饮酒	99(4.2)	86(4.1)	13(5.5)	
当前饮酒	2 111(90.5)	1 903(90.8)	208(87.4)	
体力活动水平 [例(%)]				0.144
低	430(18.4)	377(18.0)	53(22.3)	
中	993(42.6)	889(42.4)	104(43.7)	
高	910(39.0)	829(39.6)	81(34.0)	
降脂药治疗 [例(%)]	322(13.8)	268(12.8)	54(22.7)	< 0.001
糖尿病 [例(%)]	201(8.6)	145(6.9)	56(23.5)	< 0.001
高血压 [例(%)]	594(25.5)	490(23.4)	104(43.7)	< 0.001
睡眠时长($\bar{x} \pm s$, 小时)	7.10 ± 1.40	7.10 ± 1.38	7.10 ± 1.52	0.989
教育水平 [例(%)]				0.938
大学及以上	1 611(69.1)	1 447(69.1)	164(68.9)	
高级中等教育	158(6.8)	143(6.8)	15(6.3)	
低级中等教育	564(24.2)	505(24.1)	59(24.8)	
汤森剥夺指数 [例(%)]				0.160
Q1	573(24.6)	524(25.0)	49(20.6)	
Q2	612(26.2)	556(26.5)	56(23.5)	
Q3	604(25.9)	537(25.6)	67(28.2)	
Q4	544(23.3)	478(22.8)	66(27.7)	
抑郁水平[例(%)]	112(4.8)	98(4.7)	14(5.9)	0.507
饮食评分[例(%)]	477(20.4)	427(20.4)	50(21.0)	0.887
癌症治疗[例(%)]				0.116
未治疗	270(11.6)	236(11.3)	34(14.3)	
单一治疗	1 375(58.9)	1 229(58.7)	146(61.3)	
多重治疗	688(29.5)	630(30.1)	58(24.4)	

注:BMI,身体质量指数;VLDL - C,极低密度脂蛋白胆固醇;VLDL - CE,极低密度脂蛋白胆固醇酯;VLDL - FC,极低密度脂蛋白游离胆固醇。

2.2 VLDL - C 及其组分在不同治疗组间的比较 结果显示,VLDL - C($\chi^2 = 8.601$, $P = 0.014$)和 VLDL - CE($\chi^2 = 12.261$, $P = 0.002$)在不同治疗组间的分布差异具有统计学意义(表 2)。其中 VLDL - CE 的多重治疗组相较于未治疗组和单一治疗组的差异均有统计学意义。

2.3 VLDL - C 及其组分与 ASCVD 发病风险的关联性分析 以 ASCVD 发生作为因变量,调整多种协变量后进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析,结果见

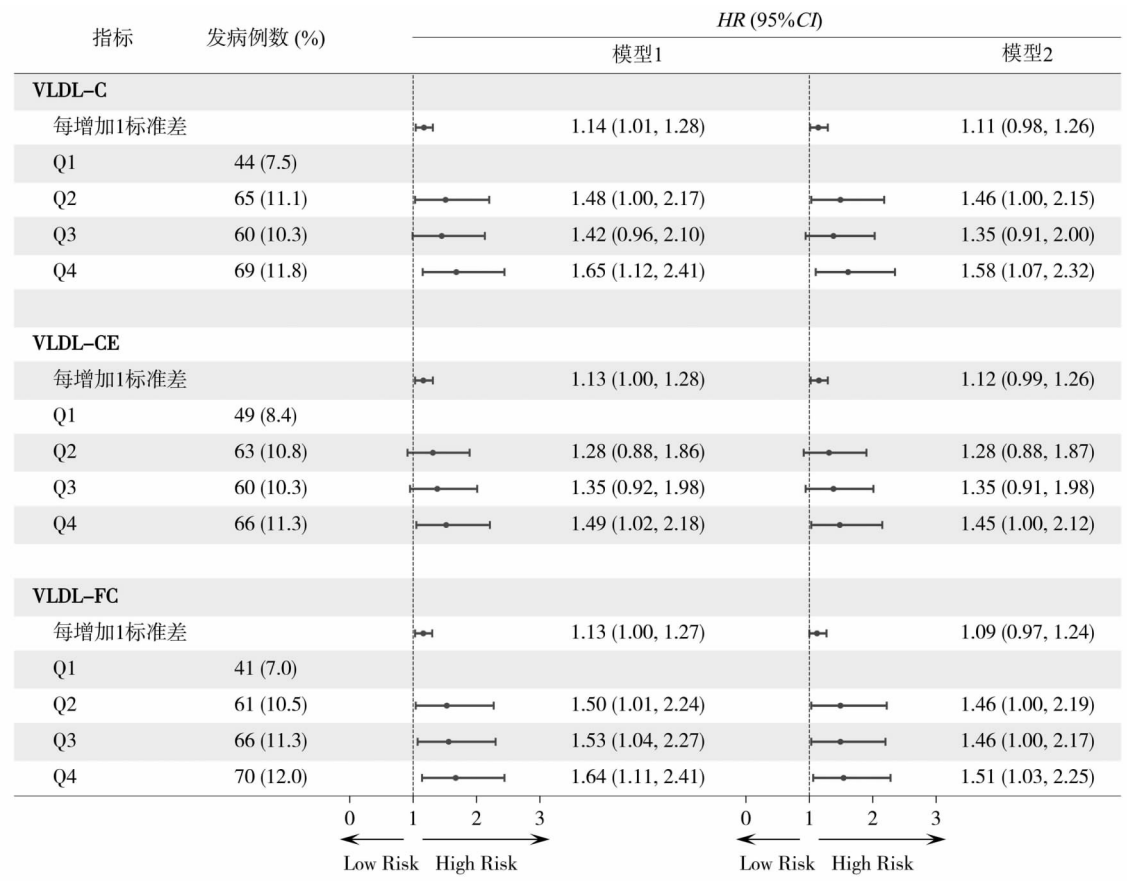
图 2。与最低四分位数组(Q1)相比,VLDL－C 最高四分位数组(Q4)ASCVD 发病风险增加 58%(*HR* = 1.58, 95% *CI*: 1.07 ~ 2.32)。VLDL－CE 的 Q4 组风险增加 45%(*HR* = 1.45, 95% *CI*: 1.00 ~ 2.12)。VLDL－FC 的 Q4 组风险增加 51%(*HR* = 1.51, 95% *CI*: 1.03 ~ 2.25)。

表 2　VLDL－C 及其组分在不同治疗组间的分布及比较

Table 2　Distribution of VLDL－C and its components across different treatment groups

治疗组	VLDL－C	VLDL－CE	VLDL－FC
未治疗	0.75(0.62, 0.93)	0.45(0.37, 0.55)	0.29(0.24, 0.37)
单一治疗	0.73(0.57, 0.90)	0.44(0.34, 0.54)	0.29(0.22, 0.36)
多重治疗	0.70(0.53, 0.90)[a]	0.42(0.32, 0.54)[ab]	0.28(0.20, 0.36)
χ^2 值	8.601	12.261	4.538
P 值	0.014	0.002	0.103

注:a 为与未治疗组比较 $P < 0.05$;b 为与单一治疗组比较 $P < 0.05$。VLDL－C,极低密度脂蛋白胆固醇;VLDL－CE,极低密度脂蛋白胆固醇酯;VLDL－FC,极低密度脂蛋白游离胆固醇。



注:模型 1 调整年龄、高血压、糖尿病、抑郁水平、癌症治疗;模型 2 调整年龄、高血压、糖尿病、抑郁水平、癌症治疗、教育水平、汤森剥夺指数、吸烟、饮酒、睡眠时长、体力活动水平、饮食评分及 BMI。

图 2　VLDL－C 及其组分与 ASCVD 的多因素 Cox 分析森林图

Fig. 2　Forest plot of multivariable Cox analysis for VLDL－C and its components with ASCVD

2.4　VLDL－C 与 ASCVD 发病风险关联性的分层分析　分层分析评估了 VLDL－C 与 ASCVD 风险在不同特征亚组中的关联,见表 3。结果显示 VLDL－C 与癌症治疗存在交互作用(交互 *P* 值 = 0.006)。在接受多重癌症治疗的研究对象中,VLDL－C 每增加 1 个标准差与 ASCVD 风险发病风险增加 28%(*HR* = 1.28, 95% *CI*: 1.01 ~ 1.65)。

2.5　VLDL－C 及其组分与 ASCVD 发病风险关联性的敏感性分析　排除随访 2 年内发生 ASCVD 的研究对象后,VLDL－C 及其组分与 ASCVD 风险的关联基本保持一致(表 4)。与 Q1 组相比,VLDL－C 的 Q4 组风险增加 64%(*HR* = 1.64, 95% *CI*: 1.10 ~ 2.46)。在排除基线进行降脂药治疗的研究对象后,VLDL－C 中 Q4 组风险增加 99%(*HR* = 1.99, 95% *CI*: 1.18 ~

3.34)。VLDL－CE 与 VLDL－FC 同样显示类似趋势 （表 4）。

表 3 VLDL－C 水平与 ASCVD 发生风险分层分析结果

Table 3 Stratified analysis of the association between VLDL－C levels and ASCVD risk

分组	发病例数（%）	*HR*（95% *CI*）					交互 *P* 值
		每增加 1 标准差	Q1	Q2	Q3	Q4	
年龄，岁							0.143
<60	62(6.3)	1.19(0.94～1.49)	参考	1.35(0.68～2.71)	0.74(0.32～1.72)	1.33(0.63～2.78)	
≥60	176(13.0)	1.12(0.96～1.30)	参考	1.49(0.93～2.37)	1.61(1.02～2.55)	1.74(1.10～2.75)	
BMI，kg/m^2							0.248
<25	66(7.6)	1.03(0.80～1.32)	参考	1.40(0.74～2.66)	1.18(0.59～2.37)	1.33(0.64～2.73)	
≥25	172(11.8)	1.14(0.99～1.33)	参考	1.54(0.95～2.51)	1.46(0.89～2.39)	1.74(1.07～2.81)	
吸烟							0.826
从不吸烟	104(7.9)	1.21(1.00～1.45)	参考	1.79(0.98～3.27)	1.68(0.90～3.12)	1.92(1.05～3.51)	
有吸烟史	134(13.2)	1.04(0.88～1.24)	参考	1.33(0.80～2.20)	1.19(0.71～1.99)	1.39(0.83～2.31)	
糖尿病							0.899
否	182(8.5)	1.13(0.97～1.30)	参考	1.59(1.01～2.53)	1.52(0.96～2.41)	1.63(1.03～2.57)	
是	56(27.9)	1.09(0.85～1.41)	参考	1.14(0.56～2.33)	0.86(0.37～1.99)	1.59(0.74～3.42)	
高血压							0.246
否	134(7.7)	1.06(0.89～1.25)	参考	1.70(1.01～2.91)	1.09(0.62～1.91)	1.38(0.81～2.35)	
是	104(17.5)	1.18(0.98～1.42)	参考	1.26(0.71～2.24)	1.84(1.04～3.26)	1.89(1.06～3.37)	
癌症治疗							0.006
未治疗	34(12.6)	0.72(0.46～1.12)	参考	1.57(0.55～4.52)	1.19(0.40～3.58)	0.51(0.13～2.04)	
单一治疗	146(10.6)	1.13(0.96～1.32)	参考	1.24(0.75～2.03)	1.12(0.68～1.85)	1.56(0.97～2.52)	
多重治疗	58(8.4)	1.28(1.01～1.65)	参考	1.94(0.87～4.31)	1.77(0.75～4.16)	2.28(1.04～4.98)	

注：调整年龄、高血压、糖尿病、抑郁水平、癌症治疗、教育水平、汤森剥夺指数、吸烟、饮酒、睡眠时长、体力活动水平、饮食评分及 BMI。ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；BMI，身体质量指数；VLDL－C，极低密度脂蛋白胆固醇。

表 4 敏感性分析中 VLDL－C 及其组分与 ASCVD 的多因素 Cox 回归分析结果

Table 4 Multivariable Cox regression analysis of VLDL－C and its components with ASCVD after excluding participants in sensitivity analysis

指标	发病例数（%）	排除随访 2 年内发病者 *HR*(95% *CI*)	发病例数（%）	排除降脂药治疗者 *HR*（95% *CI*）
VLDL－C				
每增加 1 标准差		1.14(1.00～1.30)		1.13(0.98～1.31)
分类变量				
Q1	40(6.9)	参考	19(4.4)	参考
Q2	61(10.5)	1.51(1.01～2.26)	52(10.5)	2.03(1.19～3.44)
Q3	53(9.2)	1.33(0.88～2.02)	49(9.3)	1.74(1.02～2.97)
Q4	65(11.2)	1.64(1.10～2.46)	64(11.6)	1.99(1.18～3.34)
VLDL－CE				
每增加 1 标准差		1.14(1.00～1.29)		1.14(0.98～1.31)
分类变量				
Q1	44(7.6)	参考	21(5.0)	参考
Q2	60(10.3)	1.37(0.93～2.03)	47(9.6)	1.54(0.92～2.60)
Q3	53(9.2)	1.33(0.88～2.01)	54(10.0)	1.65(0.99～2.74)
Q4	62(10.7)	1.52(1.02～2.27)	62(11.2)	1.72(1.04～2.84)
VLDL－FC				
每增加 1 标准差		1.12(0.99～1.27)		1.10(0.96～1.27)
分类变量				
Q1	37(6.4)	参考	20(4.4)	参考
Q2	57(9.8)	1.54(1.01～2.35)	50(10.0)	1.88(1.11～3.18)
Q3	59(10.2)	1.46(0.96～2.20)	54(10.4)	1.85(1.10～3.11)
Q4	66(11.4)	1.61(1.07～2.43)	60(11.2)	1.85(1.10～3.09)

注：模型调整年龄、高血压、糖尿病、抑郁水平、癌症治疗、教育水平、汤森剥夺指数、吸烟、饮酒、睡眠时长、体力活动水平、饮食评分及 BMI。ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；VLDL－C，极低密度脂蛋白胆固醇；VLDL－CE，极低密度脂蛋白胆固醇酯；VLDL－FC，极低密度脂蛋白游离胆固醇。

3　讨　论

本研究基于英国生物银行的前瞻性队列数据,评估了长期乳腺癌患病人群中 VLDL－C 及其组分水平与 ASCVD 风险的关系。结果显示,VLDL－C 水平升高与 ASCVD 风险呈正相关,VLDL－CE 和 VLDL－FC 均呈正向关联,二者差异较小。此外这一关联在有乳腺癌多重治疗史的患者中更为显著。

既往研究表明,VLDL－C 是一种简便而有效的心血管代谢危险因素和疾病风险评估指标。一项基于一般人群的前瞻性观察研究发现,VLDL－C 与新发 ASCVD 事件风险显著相关[24],这一结果与本研究在长期乳腺癌患病人群中观察到的风险增强效应基本一致,为该关联在特殊人群中的验证提供了新的证据。此外,既往研究提示部分乳腺癌治疗方式可能增加心血管不良结局风险,可能与脂质代谢紊乱或血管功能损害等因素有关[25]。本研究结果与之相符,观察到接受癌症多重治疗的患者中 VLDL－C 与 ASCVD 风险的关联更为显著。

既往机制研究可为本研究中观察到的 VLDL－C 与 ASCVD 风险关联提供了依据。VLDL 及其残余颗粒能够穿透受损血管内皮并在内膜下滞留,促进粥样斑块形成与进展[26]。乳腺癌治疗可通过多种途径放大 VLDL－C 的不良心血管效应:内分泌及手术治疗会影响雌激素水平,诱发血脂异常与胰岛素抵抗[27];化疗会引起线粒体功能障碍与氧化应激[28];放疗则会直接损伤血管内皮,促进局部慢性炎症与内皮功能障碍[29]。因此接受多重治疗的患者中,心血管毒性作用可能相互叠加,使 VLDL－C 的不良动脉粥样硬化效应进一步放大。

本研究的优势在于依托长期随访的前瞻性队列,在充分控制混杂因素后验证了 VLDL－C 及其组分与 ASCVD 风险关联的稳健性。同时研究聚焦于长期乳腺癌患病人群,为该特殊人群的心血管风险管理提供了新的证据,并为既往主要基于一般人群的研究提供了有益补充。然而,本研究仍存在一定局限性。首先,作为观察性研究,难以直接推断因果关系;其次,部分分组的 ASCVD 事件数少于 30 例,可能会影响结果的稳定性;最后,由于研究对象主要为英国白人,研究结果在其他族群中的外推性尚需验证。

综上所述,本研究表明在长期乳腺癌患病人群中,VLDL－C 升高与 ASCVD 风险显著相关,且在接受乳腺癌多重治疗的患者中关联更强。这一发现强调了在乳腺癌长期管理中加强血脂监测与干预的重要性,并为未来探讨 VLDL－C 在肿瘤相关心血管疾病预防中的作用提供了依据。尽管控制 VLDL－C 水平可能有助于降低 ASCVD 风险,但相关干预措施的有效性与可行性仍需进一步研究验证。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, et al. Breast cancer statistics 2024[J]. CA－A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(6): 477－495.

[2] Kim J, Harper A, McCormack V, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries[J]. Nature Medicine, 2025, 31(4): 1154－1162.

[3] Moossdorff M, Vane MLG, van Nijnatten TJA, et al. Conditional local recurrence risk: the effect of event－free years in different subtypes of breast cancer[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2021, 186(3): 863－870.

[4] Pimentel－Parra GA, García－Vivar C, Escalada－Hernández P, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for long－term breast cancer survivorship: assessment of quality and evidence－based recommendations[J]. British Journal of Cancer, 2025, 133(2): 178－193.

[5] Wilcox NS, Amit U, Reibel JB, et al. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms[J]. Nature Reviews Cardiology, 2024, 21(9): 617－631.

[6] Szabo L, Cooper J, Condurache DG, et al. Cardiovascular disease burden and risk factor management in cancer survivors: insights into a multiethnic, socioeconomically deprived urban population[J]. Heart, 2025, 112(1): 37－45.

[7] Luo YB, Zhao L, Qu P, et al. The risk of heart－specific death in breast cancer patients[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 28228.

[8] 蔡奋,张凡,吴俊东,等. 脂蛋白胆固醇和载脂蛋白水平对乳腺癌发生及预后的预测价值[J]. 现代预防医学,2022,49(10): 1906－1911.
Cai F, Zhang F, Wu JD, et al. Value of lipoprotein cholesterol and apolipoprotein levels for predicting the occurrence and prognosis of breast cancer[J]. Modern Preventive Medicine, 2022, 49(10): 1906－1911. (In Chinese)

[9] 胡雅丽,朱丽华. 癌症患者的低密度脂蛋白胆固醇代谢特征及治疗的研究进展[J]. 心血管病学进展,2025,46(9):824－828.
Hu YL, Zhu LH. Metabolic characteristics and treatment of Low－Density lipoprotein cholesterol in cancer patients[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2025, 46(9): 824－828. (In Chinese)

[10] Björnson E, Adiels M, Gummesson A, et al. Quantifying Triglyceride－Rich lipoprotein atherogenicity, associations with inflammation, and implications for risk assessment using Non－HDL cholesterol[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2024, 84(14): 1328－1338.

[11] 王增武,刘静,李建军,等. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志,2023,38(3):237－271.
Wang ZW, Liu J, Li JJ, et al. Chinese guidelines for lipid management(2023)[J]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38(3): 237－271. (In Chinese)

[12] Zimerman A, Wiviott SD, Park JG, et al. Reductions in remnant cholesterol and VLDL cholesterol through inhibition of ANGPTL3 protein synthesis: an analysis from the TRANSLATE－TIMI 70 trial[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2024, 31(10): 1216－1223.

[13] Chen JF, Fang ZF, Luo Q, et al. Unlocking the mysteries of VLDL: exploring its production, intracellular trafficking, and metabolism as therapeutic targets[J]. Lipids in Health and Disease, 2024, 23(1): 14.

[14] Jin D, Trichia E, Islam N, et al. Lipoprotein characteristics and incident coronary heart disease: prospective cohort of nearly 90 000 individuals in UK biobank[J]. Journal of the American Heart Association, 2023, 12(20): e029552.

[15] Zheng R, Lind L. A combined observational and Mendelian randomization investigation reveals NMR – measured analytes to be risk factors of major cardiovascular diseases[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 10645.
[16] Duan YJ, Gong K, Xu SW, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 265.
[17] Johansen M, Vedel – Krogh S, Nielsen SF, et al. Remnant cholesterol and particle number of VLDL subfractions in coronary artery disease: Pros and cons[J]. Atherosclerosis, 2026, 412: 120605.
[18] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会,中国老年学和老年医学会心脏专业委员会,等. 中国心血管病一级预防指南基层版[J]. 中华心血管病杂志, 2023,51(4):343 – 363.
Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Cardiovascular Disease Committee of Chinese Association of Gerontology and Geriatrics, et al. Chinese guideline on the primary prevention of cardiovascular diseases in primary health care[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2023, 51(4): 343 – 363. (In Chinese)
[19] Zhang YB, Chen C, Pan XF, et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies[J]. BMJ (Clinical Research ed.), 2021, 373: n604.
[20] Jiang Z, Zhang S, Zeng P, et al. Influence of social deprivation on morbidity and all – cause mortality of cardiometabolic multi – morbidity: a cohort analysis of the UK Biobank cohort[J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 2177.
[21] Clina JG, Sayer RD, Friedman JE, et al. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire adapted to include adults with physical disability[J]. Journal of Physical Activity & Health, 2024, 21(2): 189 – 196.
[22] Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 144(23): e472 – e487.
[23] Obeid S, Hemade A, Malaeb D, et al. Psychometric properties of the ultra – brief self – report Patient Health Questionnaire – 4(PHQ – 4)to assess anxiety and depression in Arabic – speaking adults[J]. BMC Psychiatry, 2024, 24(1): 537.
[24] Bilgic S, Pencina KM, Pencina MJ, et al. Discordance analysis of VLDL – C and ApoB in UK biobank and framingham study: a prospective observational study[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2024, 44(10): 2244 – 2251.
[25] Hwang HJ, Han SA, Sohn IS. Breast cancer and Therapy – Related cardiovascular toxicity[J]. Journal of Breast Cancer, 2024, 27(3): 147 – 162.
[26] Baratta F, Cocomello N, Coronati M, et al. Cholesterol remnants, Triglyceride – Rich lipoproteins and cardiovascular risk[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(5): 4268.
[27] Yoo JJ, Jung EA, Kim Z, et al. Risk of cardiovascular events and lipid profile change in patients with breast cancer taking aromatase inhibitor: a systematic review and Meta – Analysis[J]. Current Oncology, 2023, 30(2): 1831 – 1843.
[28] Ndzie NML. Nath N D, yoshioka J. chemotherapy – induced cardiotoxicity in breast cancer: mechanisms, diagnostic advances, and emerging protective strategies[J]. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 2025, 329(6): H1508 – H1525.
[29] Wu ZN, Chen TW, Qian YX, et al. High – Dose ionizing radiation accelerates atherosclerotic plaque progression by regulating P38/NCOA4 – Mediated ferritinophagy/ferroptosis of endothelial cells[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2023, 117(1): 223 – 236.

收稿日期:2025-10-13

(上接第 1477 页)

[5] Lam LK, Hasegawa S. Inhibition of benzo[a]pyrene – induced forestomach neoplasia in mice by citrus limonoids[J]. Nutr Cancer, 1989, 12(1): 43 – 7.
[6] 丁诗涵,周潮丽,何慧,等. 亚慢性染毒苯并[a]芘诱导肝细胞铁死亡引起小鼠肝损伤的研究[J]. 现代预防医学,2025,52(9): 1687 – 1693.
Ding SH, Zhou CL, He H, et al. Study on liver injury in mice induced by ferroptosis of hepatocytes via subchronic exposure to benzo[a]pyrene[J]. Mod Prev Med, 2025, 52(9): 1687 – 1693. (In Chinese)
[7] Zheng JP, Luo G, Wan GW, et al. Urine Exposome – Metabolome network analysis identifies differential chemical connectivity associated with mild cognitive impairment[J]. Journal of Proteome Research, 2025, 24(9): 4450 – 4462.
[8] Zhang YT, Men JL, Yin K, et al. Activation of gut metabolite ACSL4/LPCAT3 by microplastics in drinking water mediates ferroptosis via gut – kidney axis[J]. Communications Biology, 2025, 8(1): 211.
[9] Li XJ, Suo P, Wang YN, et al. Arachidonic acid metabolism as a therapeutic target in AKI – to – CKD transition[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1365802.
[10] Ashbrook MJ, McDonough KL, Pituch JJ, et al. Citrate modulates lipopolysaccharide – induced monocyte inflammatory responses[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2015, 180(3): 520 – 530.
[11] 解伟伟,王铭,张玉倩,等. 硫酸吲哚酚在肾损伤疾病中的应用研究进展[J]. 中国药学:英文版,2025,34(11):979 – 988.
Xie WW, Wang M, Zhang YQ, et al. Advancements in the therapeutic application of indoxyl sulfate for kidney injury management[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2025, 34(11): 979 – 988. (In Chinese)
[12] Dong XQ, Chu LK, Xu C, et al. Glutathione metabolism rewiring protects renal tubule cells against cisplatin – induced apoptosis and ferroptosis[J]. Redox Report, 2023, 28(1): Article: 2152607.
[13] Zhao SK, Wu WZ, Liao J, et al. Molecular mechanisms underlying the renal protective effects of coenzyme Q10 in acute kidney injury[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2022, 27(1): 57.
[14] Uslar T, Sanfuentes B, Baudrand R, et al. Exogenous corticosteroid – induced modulation of RAAS: potential implications for septic shock biomarker analysis[J]. Annals of Intensive Care, 2025, 15(1): 144.
[15] Alabdul razzak I, El Naamani H, Dimitrov D, et al. Bile cast nephropathy: A systematic review of case reports and case series[J]. World Journal of Hepatology, 2025, 17(4): 105120.
[16] Ma P, Miao X, Li M, et al. Lung proteomics combined with metabolomics reveals molecular characteristics of inflammation – related lung tumorigenesis induced by B(a)P and LPS[J]. Environmental Toxicology, 2023, 38(12): 2915 – 2925.
[17] 吴晗,李莹,顾梦茹,等. 急性肾损伤中的脂质代谢紊乱和脂毒性机制[J]. 中华肾脏病杂志,2025,41(4):290 – 296.
Wu H, Li Y, Gu MR, et al. Disordered lipid metabolism and lipotoxicity mechanisms in acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2025, 41(4): 290 – 296. (In Chinese)

收稿日期:2025-12-08