

## 乳腺癌危险因素的研究进展

金山 乌云图 乌云格日乐 贾淑芹

乳腺癌是全球妇女中最常见的恶性肿瘤,发病率在不同种族与地区有明显的差异,欧美较亚洲高;我国农村与城市之间有一定差距,沿海地区较内陆高。美国癌症学会公布2008年美国女性中,新发乳腺癌182 460例,死于乳腺癌40 480例,年标化发病率为125.3/10万<sup>[1]</sup>。全国肿瘤登记中心公布2006年中国肿瘤登记地区女性发病率第1位及城市地区女性发病率第1位恶性肿瘤均是乳腺癌,年标化发病率为42.02/10万<sup>[2]</sup>。虽然发病率在逐年上升,但近年死亡率在美国呈下降趋势,1988~2003年乳腺癌相对存活率5年为97.6%,10年为93.5%;2004年已有2 407 943例女性乳腺癌患者生存<sup>[3]</sup>。在死亡率有下降趋势,发病率逐年上升的现在,采取有效措施降低乳腺癌的发生较早发现、早治疗更重要。乳腺癌的发生是其危险因素(生物学、遗传和环境等)相互作用的结果,本文对此做一总结分析。

### 一、生物学因素

1. 性别及年龄:男女均可发生乳腺癌,男性发病率较女性低,男性乳腺癌占有所有乳腺患者中比例<1/4。男性乳腺癌家族性病例通常由BRCA2基因突变导致,Klinefelter综合征引起的雌激素生成增加、性功能失调、肥胖、过度饮酒及暴露辐射环境均增加男性患乳腺癌的风险<sup>[4]</sup>。说明性激素在乳腺癌的发生中有重要作用<sup>[5]</sup>。女性随年龄增加患乳腺癌的风险亦增加,在美国乳腺癌发病率从40岁开始增加,最高发病率在75~79岁<sup>[3]</sup>,20岁以下很少见。说明年龄可能是乳腺癌的一个重要危险因素。

2. 家族史:家族性乳腺癌占有所有乳腺癌的20%~25%。其一级亲属发生乳腺癌的危险性是一般人的2~3倍,随着血缘关系越远,其危险性逐渐下降。Madlensky等<sup>[6]</sup>比较195例家族性乳腺癌和1736例非家族性乳腺癌,两组食谱、酒精摄入、吸烟史、体重指数及运动等环境因素均相似,前者更易在40岁前诊断为乳腺癌,可能与遗传、共同的生活习性及相关因素等有关。

3. 乳腺疾病史:乳腺癌患者,对侧乳房发生乳腺癌的危险性明显增加,约为正常人的3~4倍,危险性的高低同时取决于乳腺癌诊断的年龄。邓森等<sup>[7]</sup>观察340例初发乳腺癌,14例(4.1%)发生对侧乳腺癌,10年对侧乳腺癌的发生率为2.7%,高于5年发生率1.4%。多因素分析表明年龄≤45岁及乳腺放射治疗是5~10年内发生对侧乳腺癌的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

良性乳腺疾病同样是乳腺癌独立危险因素。Ferrara<sup>[8]</sup>认为良性乳腺疾病患者患乳腺癌风险较正常人高,如同时合并乳腺癌或卵巢癌家族史时,患乳腺癌的风险将明显升高。良性乳腺疾病中导管上皮非典型增生与乳腺癌的发生有较密切的关系,非典型增生患者发生乳腺癌的危险性高于正常人,且恶变率随非典型增生的程度而增加<sup>[9]</sup>。Hong等<sup>[10]</sup>观察124例穿刺活检

提示非典型增生,其中56例(45.2%)确诊为乳腺癌。

4. 易感基因:遗传性乳腺癌的发生与基因突变有关,最常见的基因突变有BRCA1、BRCA2,除此之外还有Li-Fraumeni综合征、Cowden综合征、Peutz-Jeghers综合征等<sup>[11]</sup>。家族中两个或更多成员诊断为乳腺癌时,其他成员患乳腺癌(卵巢癌)的可能性大大提高。尤其是肿瘤抑制基因BRCA1和(或)BRCA2发生突变,终生获得乳腺癌的可能性高达40%~80%<sup>[12]</sup>。在美国白种人(不包括犹太人、西班牙人)BRCA1的突变率为0.24%<sup>[13]</sup>。而BRCA2的突变率较低,只有少数的易感人群<sup>[14]</sup>。BRCA1和BRCA2的突变率具有明显的种族差异性,犹太人中其突变率高达2.5%<sup>[15]</sup>。Metcalfe等<sup>[16]</sup>调查了欧美国家BRCA1、BRCA2突变女性,共9个国家2677例,其中调查前及调查中1294例(48.34%)诊断为乳腺癌。

### 二、生殖因素

1. 月经与妊娠:目前已明确,初潮年龄早、月经周期短及绝经年龄晚都是乳腺癌的危险因素,可能与内源雌激素暴露有关。卵巢切除后,雌激素暴露减少,患乳腺癌的风险明显降低,尤其是40岁前切除卵巢比40岁后切除风险更加降低<sup>[17]</sup>。月经初潮年龄越早,发生乳腺癌的危险性越高,月经初潮在11~13岁者比17岁以后者,发生乳腺癌的风险女性高20倍。月经周期短于25d,患乳腺癌相对危险度比正常人高2倍。绝经年龄越高,乳腺癌的危险性也越高,每高1年危险性将增加50%,55岁以后绝经者比45岁前绝经妇女患乳腺癌危险更高。30岁后妊娠者,发生乳腺癌的危险性增加,当40岁时仍未生育者乳腺癌风险进一步增加,终生未生育者患乳腺癌风险更高。Russo等<sup>[18]</sup>研究后得出与终生未育和晚生产相比早期足月产明显降低乳腺癌的风险,认为妊娠对母体的保护作用可能与妊娠后激素水平的改变有关,使乳腺组织发生增生和分化,降低了乳腺对致癌物质的敏感性;另外可能减少了具有潜在恶变的乳腺上皮细胞的干细胞,致上皮细胞前体的缺乏,能减少乳腺癌的发生。但双胞胎妊娠并不因为双胎显著改变母体患乳腺癌的风险<sup>[19]</sup>。国内外报道均见流产会增加乳腺癌风险,流产次数越多,患乳腺癌危险性就越高<sup>[20-21]</sup>。但自然流产并不明显增加乳腺癌的风险<sup>[22]</sup>。

2. 哺乳:母乳喂养是预防乳腺癌发生最有效的措施,延长哺乳期可降低乳腺癌的风险<sup>[23]</sup>。Shinde等<sup>[24]</sup>调查2473例浸润性乳腺癌,与非三阴性乳腺癌相比,后者与较短的哺乳期( $OR = 0.39$ )及高产次( $OR = 1.12$ )相关,哺乳可降低其风险,且随着哺乳期的延长,风险会进一步降低。Stuebe等<sup>[25]</sup>观察了60 075名参与美国护士健康研究的产后女性,随访8年,共608名患乳腺癌,与终生未哺乳者相比,哺乳者绝经前患乳腺癌风险降低25%。家族性乳腺癌病史的女性中,与终生未哺乳相比,即哺乳者绝经前乳腺癌风险降低59%。说明母乳喂养是抑制乳腺癌发生的保护因素。

3. 外源性激素:绝经后妇女随年龄增长,冠心病、骨质疏松症及老年痴呆等发生率逐年上升,而激素替代治疗可显著改善上述情况。对绝经后口服激素替代疗法是否提高乳腺癌的风险

看法不一<sup>[26-30]</sup>,多数认为是危险因素。章诗琪等<sup>[31]</sup>对围绝经期激素替代疗法和乳腺癌的关系进行 Meta 分析后指出激素替代疗法是危险因素。Iatrakis 等<sup>[32]</sup>研究 405 例既往口服避孕药的乳腺癌,分口服避孕药 <7 年(A 组)、>7 年(B 组),结果 B 组 BRCA 突变率显著高于 A 组( $P < 0.02$ ),认为长时间的口服避孕药将会促进乳腺癌的发生。但 Marchbanks 等<sup>[33]</sup>对 2282 例乳腺癌和 2424 名非乳腺癌进行多中心研究后认为,35~64 岁没有证据证明口服避孕药成分增加乳腺癌的发生。

### 三、生活习惯

1. 吸烟:吸烟是多种恶性肿瘤发生的主要原因。美国 40 个临床中心收集了 1993~1998 年 79 990 名 50~79 岁女性,中位随访 10.3 年后发现,对绝经后女性,主动吸烟显著增加乳腺癌的风险,其吸烟量与乳腺癌发病危险呈剂量反应关系,尤其是吸烟的年龄越早,乳腺癌发病危险越大<sup>[34]</sup>。被动吸烟同样可增加患乳腺癌的风险,但被动吸烟量与发病危险间无明确剂量反应关系。马骏等<sup>[35]</sup>研究认为被动吸烟是乳腺癌的易感因素( $RR = 1.23$ ;95%  $CI$  1.12~1.40),应通过各种方法减少被动吸烟。与上述研究不同的是,吸烟并未增加携带 BRCA1 或 BRCA2 突变者的乳腺癌危险性<sup>[36]</sup>。Ginsburg 等<sup>[37]</sup>对携带 BRCA1 (1920 例)、BRCA2 (618 例)突变者进行研究,吸烟并未增加携带 BRCA1 ( $OR = 1.09$ ;95%  $CI$  0.95~1.24)和 BRCA2 ( $OR = 0.81$ ;95%  $CI$  0.63~1.05)突变者乳腺癌风险。

2. 饮酒:饮酒是女性乳腺癌的危险因素,每天酒精摄入量 10 g 时,乳腺癌的危险性增加 10%<sup>[38]</sup>。欧洲一项多中心研究报告,男性每天摄入 10 g 酒精可使乳腺癌风险增加 16%<sup>[39]</sup>。酒精易引起肝脏代谢功能紊乱,肝脏内灭活的雌激素量减少,导致雌激素在体内积蓄,引起乳腺增生;另外酒精直接导致 DNA 受损,并增强乳腺易感性。Chen 等<sup>[40]</sup>研究美国 NHS 登记的 105 986 例成年健康女性,从 1980 年随访至 2008 年,全面评估酒精摄取与乳腺癌风险之间的关系。结果显示 7690 例为浸润性乳腺癌,每天摄 5.0~9.9 g 酒精的低度饮酒可显著增加乳腺癌风险( $RR = 1.15$ )。与从不饮酒者比,平均每天摄入至少 30 g 酒精者乳腺癌风险显著增加( $RR = 1.51$ )。狂饮但非频繁性饮酒与乳腺癌风险增加有关,且 18~40 岁和 40 岁后酒精摄入均与乳腺癌风险独立相关。

3. 饮食习惯:一般认为,摄取脂肪多的人易患乳腺癌。因高脂肪饮食使肠道内厌氧菌增多,粪便中产生大量的酸性、中性类固醇。同时厌氧菌使胆汁中的类固醇转变成雌激素,所以脂肪饮食与乳腺癌发生有关。多食纤维素,乳腺癌的危险性则降低。纤维素多的食物,含有木酚素的前体,经肠道内细菌作用变为具有抗雌激素作用的木酚素。素食者乳癌的发生率低的原因是其血清中的性激素结合性球蛋白高,雌激素水平会降低。Fung 等<sup>[41]</sup>分析 5522 例乳腺癌发现,富含水果和蔬菜饮食、低碳水化合物饮食与 ER 阴性乳腺癌发生危险降低有关,推测是雌激素发挥了重要作用。Butler 等<sup>[42]</sup>调查 34 028 名新加坡华人妇女,629 例患乳腺癌,其中食用蔬菜-水果-豆类食谱显著降低绝经后乳腺癌风险( $HR$ :0.70;95%  $CI$ :0.51~0.95),并且这种关系存在剂量依赖性( $P < 0.01$ )。Pan 等<sup>[43]</sup>建议妇女绝经前补充锌,绝经后补充  $\beta$ -胡萝卜素、维生素 C、微生物 E 及锌等 10 年或更久能预防乳腺癌的发生。血清高水平 25 羟-维生素 D 显著降低乳腺癌的风险,当其为 47 ng/ml 时乳腺癌危险性降低 50%<sup>[44]</sup>。

4. 肥胖与运动:肥胖与乳腺癌的关系非常复杂。肥胖女性肾上腺分泌大量的雄烯二酮,同时脂肪组织也产生大量的雌酮,

使闭经时间推迟。推迟闭经与乳腺的发生密切相关。尤其是中心性肥胖可能是乳腺癌的重要危险因素,这可能与其血浆内雌酮值升高有关。因肥胖妇女雄烯二酮转变成雌酮的代谢较快,可使血清内雌酮含量增加 1~5 倍。同时肥胖妇女血清中性激素结合蛋白含量较低,而中心性肥胖者含量更低,因此相应的非蛋白结合的具有生物学活性的雌激素增加。一项系统回顾与前瞻性研究体重指数(BMI)与癌症发病率的荟萃分析,分析了 221 项数据集(141 篇文章,包括 282 137 例),得出在女性中 BMI 增加 5 kg/m<sup>2</sup> 与绝经后乳腺癌发生呈弱相关,但在亚太地区人群, BMI 增加与绝经前( $P = 0.009$ )及绝经后( $P = 0.06$ )乳腺癌发生相关<sup>[45]</sup>。Awatef 等<sup>[46]</sup>研究突尼斯女性 BMI 与乳腺癌的关系后得出,控制体重对绝经后肥胖妇女预防乳腺癌有效。肥胖对于绝经后妇女乳腺癌的发生具有正相关,但可能很弱。对绝经前女性乳腺癌具有危险性还是保护作用,目前看法不一,但肯定的是肥胖会升高乳腺癌患者死亡率。Dawood 等<sup>[47]</sup>观察 602 例局部晚期乳腺癌,根据其 BMI 分成 3 组:体重正常或低下组( $BMI \leq 24.9$  kg/m<sup>2</sup>)、超重组( $29.9$  kg/m<sup>2</sup>  $\geq BMI > 25$  kg/m<sup>2</sup>)、肥胖组( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)。结果 5 年生存率肥胖组是 56.8%,超重组是 56.3%,体重正常或低下组是 67.4%。10 年生存率肥胖组是 42.7%,超重组是 41.8%,体重正常或低下组是 56.5%。同时分析了预后更差的炎性乳腺癌的发病率,肥胖组是 45%,超重组是 30%,而体重正常或低下组是 15%。肥胖或超重组女性乳腺癌复发率也较高;5 年复发率肥胖女性是 50.8%,体重正常或低下女性是 38.5%。10 年的复发率肥胖女性是 58%,体重正常或低下女性是 45.4%。目前认为脂肪组织可能促使乳腺癌更易转移,因此超重或肥胖女性乳腺癌患者更难控制,生存率更低。运动可有效降低乳腺癌的发生,适当的运动可调节血液内雌激素、胰岛素、胰岛素样生长因子结合蛋白等,大幅度提高机体免疫功能,对乳腺癌的发生具有抑制作用<sup>[48]</sup>。日本的一项研究<sup>[49]</sup>认为预防乳腺癌的发生,个人生活习惯的改变(减少吸烟及酒精摄入,控制体重,积极参加体育运动等)非常重要。

### 四、环境暴露

环境辐射可导致女性乳腺癌风险增高:日本广岛和长崎原子弹爆炸幸存者以及放射线照射治疗患者中女性乳腺癌都明显升高。而患者接受的照射总量、首次照射的年龄及照射后的发病时间都是乳腺癌发生的决定性因素。环境高温同样增加乳腺癌的危险性,Mabuchi 等<sup>[50]</sup>观察了高温熔炉、炼钢及轧钢环境中工作的男性,发现乳腺癌发病率明显升高,认为可能与高温环境导致睾丸受损有关。有些环境中的有机化学物质可能起到外源性雌激素作用,因此环境化学暴露可能与乳腺癌发生呈正相关。Hansen 等<sup>[51]</sup>以汽油和废气环境作为危险因素,比较 12 880 例对照组和 230 例男性乳腺癌,发现上述环境工作 3 个月的男性患乳腺癌风险增加 2.5 倍。动物实验证明过度暴露在电磁场可导致松果体抑制,褪黑素分泌减少,可能与乳腺癌发生相关<sup>[52]</sup>。方芳芳等<sup>[53]</sup>荟萃分析电热毯电磁场暴露与女性乳腺癌关系后得出,电热毯电磁场暴露致乳腺癌与绝经前女性有关( $OR = 1.18$ ,95%  $CI$  1.01~1.37),与绝经后女性无关,不能明确电热毯电磁场暴露是乳腺癌危险因素。

### 五、精神心理因素

精神心理因素是乳腺癌形成的重要因素之一,同样乳腺癌患者的不良精神心理因素也影响着病情的发展和生存<sup>[54]</sup>。当生活中出现不良生活事件时,那些不善于宣泄生活事件造成的负性情绪,克己、压抑方式解决问题者肿瘤发生率更高。这可能

是因精神创伤可使机体的免疫功能下降,内分泌失调,降低了机体对肿瘤的抵抗力有关<sup>[55]</sup>。也有人认为长期过度的精神刺激可能引起大脑皮层兴奋-抑制功能失调,对某些突变细胞的监视清除能力丧失。过度谨慎、忍让、情绪不稳、过度焦虑、失望、悲伤以及不善于发泄情绪者都可能增加患乳腺癌的风险<sup>[56-57]</sup>。

## 六、结论

综上所述,应该认识到良好的生活习惯,母乳喂养,避免绝经后肥胖,减少外源性激素替代治疗及酒精摄入,不吸烟,多食水果、蔬菜、豆类食品,适当参加体育锻炼,减少不必要的环境暴露以及培养健康的生活态度,才能有效降低乳腺癌的风险。

## 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58:71-96.
- [2] 张思维,雷正龙,李光琳,等. 中国肿瘤登记地区 2006 年肿瘤发病和死亡资料分析. *中国肿瘤*, 2010, 19:356-365.
- [3] Mahoney MC, Bevers T, Linos E, et al. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58:347-371.
- [4] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*, 2006, 367:595-604.
- [5] Ronco AL, De Stéfani E, Stoll M. Hormonal and metabolic modulation through nutrition: towards a primary prevention of breast cancer. *Breast*, 2010, 19:322-332.
- [6] Madlensky L, Flatt SW, Bardwell WA, et al. Is family history related to preventive health behaviors and medical management in breast cancer patients? *Breast Cancer Res Treat*, 2005;90:47-54.
- [7] 邓森,魏晋青,陈登庭. 乳腺癌正规治疗后对侧乳腺癌发生危险因素分析. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 16:522-526.
- [8] Ferrara A. Benign breast disease. *Radiol Technol*, 2011, 82:447M-462M.
- [9] Cichon MA, Degnim AC, Visscher DW, et al. Microenvironmental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15:389-397.
- [10] Hong ZJ, Chu CH, Fan HL, et al. Factors predictive of breast cancer in open biopsy in cases with atypical ductal hyperplasia diagnosed by ultrasound-guided core needle biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37:758-764.
- [11] Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2010, 37:109-133.
- [12] Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*, 2007, 96:11-15.
- [13] Whittemore AS, Gong G, John EM, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U. S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13:2078-2083.
- [14] Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. *Breast Dis*, 2006, 27:21-50.
- [15] Metcalfe KA, Mian N, Enmore M, et al. Long-term follow-up of Jewish women with a BRCA1 and BRCA2 mutation who underwent population genetic screening. *Breast Cancer Res Treat*, 2012.
- [16] Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*, 2008, 122:2071-2022.
- [17] Claus EB, Petruzella S, Matloff E, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *JAMA*, 2005, 293:964-969.
- [18] Russo IH, Russo J. Pregnancy-induced changes in breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2011, 16:221-233.
- [19] Kim HS, Woo OH, Park KH, et al. The relationship between twin births and maternal risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131:671-677.
- [20] 曾艳,徐茂盛,谭世奇,等. 乳腺癌危险因素分析. *南方医科大学学报*, 2010, 30:622-623.
- [21] Brind J. Breast cancer in relation to abortion: results from the EPIC study. *Int J Cancer*, 2008, 122:960-962.
- [22] Michels KB, Xue F, Colditz GA, et al. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*, 2007, 167:814-820.
- [23] Inumaru LE, Silveira EA, Naves MM. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. *Cad Saude Publica*, 2011, 27:1259-1270.
- [24] Shinde SS, Forman MR, Kuerer HM, et al. Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple-negative phenotype of breast cancer. *Cancer*, 2010, 116:4933-4943.
- [25] Stuebe AM, Willett WC, Xue F, et al. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med*, 2009, 169:1364-1371.
- [26] Rosenberg LU, Granath F, Dickman PW, et al. Menopausal hormone therapy in relation to breast cancer characteristics and prognosis: a cohort study. *Breast Cancer Res*, 2008, 10:78.
- [27] Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol*, 2008, 167:1407-1415.
- [28] Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*, 2006, 55:103-115.
- [29] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2008, 359:697-708.
- [30] Shapiro S, Farmer RD, Stevenson JC, et al. Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies: Part 4. The Million Women Study. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2012.
- [31] 章诗琪,胡运涛,曹袁媛,等. 激素替代治疗围绝经期综合征与乳腺癌关系的 meta 分析. *安徽医科大学学报*, 2009, 44:399-402.
- [32] Iatrakis G, Iavazzo C, Zervoudis S, et al. The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2011, 38:225-227.
- [33] Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. *Contraception*, 2011.
- [34] Lynch HT, Lynch JF. Cigarette smoking and breast cancer risk. *Womens Health (Lond Engl)*, 2011, 7:413-416.
- [35] 马骏,聂胜男,史本玲,等. 被动吸烟与乳腺癌相关性的荟萃分析. *中国肿瘤*, 2011, 20:525-528.
- [36] Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int J Cancer*, 2004, 110:413-416.
- [37] Ginsburg O, Ghadirian P, Lubinski J, et al. Smoking and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114:127-135.
- [38] 津金昌一郎. 乳がんのリスクと予防. *日本乳癌検診学会誌*, 2010, 19:4-15.
- [39] Guénel P, Cyr D, Sabroe S, et al. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control*, 2004, 15:571-580.
- [40] Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 2011, 306:1884-1890.
- [41] Fung TT, Hu FB, Hankinson SE, et al. Low-carbohydrate diets, dietary approaches to stop hypertension-style diets, and the risk of postmeno-

- pausal breast cancer. *Am J Epidemiol*, 2011, 174:652-660.
- [42] Butler LM, Wu AH, Wang R, et al. A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91:1013-1019.
- [43] Pan SY, Zhou J, Gibbons L, et al. Antioxidants and breast cancer risk—a population-based case-control study in Canada. *BMC Cancer*, 2011, 24:372.
- [44] Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res*, 2011, 31:2939-2948.
- [45] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, 371:569-578.
- [46] Awatef M, Olfa G, Kacem M, et al. Association between body mass index and risk of breast cancer in Tunisian women. *Ann Saudi Med*, 2011, 31:393-397.
- [47] Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:1718-1725.
- [48] Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, et al. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control*, 2011, 22:811-826.
- [49] Iwasaki M, Tsugane S. Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies. *Cancer Sci*, 2011, 102:1607-1614.
- [50] Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1985, 74:371-375.
- [51] Hansen J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am J Ind Med*, 2000, 37:349-352.
- [52] Brainard GC, Kavet R, Kheifets LI. The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature. *J Pineal Res*, 1999, 26:65-100.
- [53] 方芳芳, 王洁. 电热毯电磁场暴露与女性乳腺癌关系的 Meta 分析. *浙江预防医学*, 2010, 22:4-6.
- [54] Jensen AB. Psychosocial factors in breast cancer and their possible impact upon prognosis. *Cancer Treat Rev*, 1991, 18:191-210.
- [55] Lopez M, Cauchi C, Sergi D, et al. Psyche and cancer. *Clin Ter*, 2010, 161:69-75.
- [56] 伍淑文, 严凤娇, 杨云英, 等. 乳腺癌患者健康教育影响因素与对策[J/CD]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2009, 3:255-257.
- [57] 张嘉庆, 王殊, 谢菲. 不断提高我国乳腺癌综合治疗水平[J/CD]. *中华普外科手术学杂志: 电子版*, 2011, 5:367-372.

(收稿日期:2013-03-18)

(本文编辑: 梁雷)

金山, 乌云图, 乌云格日乐, 等. 乳腺癌危险因素的研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(12):5468-5471.

中华医学会