doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2026.25.0696

• 临床研究 •

代谢综合征与乳腺癌：一项双向两样本孟德尔随机化研究的因果推断

杜疑，薛梦瑶，陈慧颖，孙颖，罗天裕，孙海东

Causal Inference on Association Between Metabolic Syndrome and Breast Cancer: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study

DU Yi, XUE Mengyao, CHEN Huiying, SUN Ying, LUO Tianyu, SUN Haidong

Department of Surgery, Shenzhen Hospital (Fu Tian) of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000, China

Corresponding Author: SUN Haidong, E-mail: Shd02@163.com

Abstract: Objective To investigate the causal relationship between metabolic syndrome and breast cancer by using a bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) summary statistics for metabolic syndrome and breast cancer were acquired from the Integrative Epidemiology Unit GWAS database and the GWAS Catalog, with populations encompassing the United States and East Asia. A bidirectional causal design was employed: a forward analysis with metabolic syndrome as the exposure and breast cancer as the outcome, followed by a reverse analysis wherein their roles were interchanged. The inverse-variance weighting (IVW) method was primarily used for effect estimation, supplemented by MR-Egger regression, the weighted median method, the simple mode method, and the weighted mode method. Instrument variable strength was screened using the F-statistic (F>10). Robustness of the results was assessed through heterogeneity tests, horizontal pleiotropy tests, forest plots, and leave-one-out sensitivity analyses. **Results** The IVW analysis indicated no significant causal relationship between metabolic syndrome and breast cancer (*OR*=1.00, 95%*CI*: 0.97-1.03), *P*>0.05). Sensitivity analyses yielded consistent results, suggesting the good robustness of the study findings. **Conclusion** This study found no evidence to support a causal relationship, either positive or negative, between metabolic syndrome and breast cancer.

Key words: Metabolic syndrome; Breast cancer; Bidirectional two-sample Mendelian randomization

Funding: Shenzhen Science and Technology Program (No. JCYJ20240813160621028); Futian Healthcare Research Project (No. FTWS075); Foundation of Key Clinical Specialty Construction Project in Futian District, Shenzhen City

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘　要：目的　采用双向两样本孟德尔随机化方法探讨代谢综合征与乳腺癌之间的因果关联。**方法**　分别从IEU GWAS数据库和GWAS catalog数据库获取代谢综合征与乳腺癌的全基因组关联研究汇总数据，人群涉及美国与东亚。研究采用双向因果设计：首先以代谢综合征为暴露、乳腺癌为结局进行正向分析，再互换进行反向分析。主要采用逆方差加权法进行效应估计，并以MR-Egger回归、加权中位数法、简单模式法和加权模式法作为补充。工具变量强度通过F统计量（F>10）进行筛选，并通过异质性检验、水平多效性检验、森林图和留一法敏感性分析评估结果的稳健性。**结果**　逆方差加权法分析结果显示，代谢综合征与乳腺癌之间未见显著的因果关系（*OR*=1.00，95%*CI*: 0.97~1.03，*P*>0.05）。敏感性分析结果一致，表明本研究结论具有较好的稳健性。**结论**　本研究未发现代谢综合征与乳腺癌之间存在正向或反向因果关系的证据。

关键词：代谢综合征；乳腺癌；双向两样本孟德尔随机化

中图分类号：R737.9

收稿日期：2025-09-07；**修回日期：**2025-10-06

基金项目：深圳市自然科学基金面上项目（JCYJ20240813160621028）；深圳市福田区卫生健康系统科研项目（FTWS075）；深圳市福田区临床重点专科建设经费资助

作者单位：518000 深圳，广州中医药大学深圳医院（福田）外科

通信作者：孙海东，男，博士，主任医师，主要从事外科甲乳方向研究，E-mail: Shd02@163.com，ORCID: 0009-0000-5922-5990

作者简介：杜疑，女，硕士在读，主要从事外科甲乳方向研究，ORCID: 0009-0006-3256-0733

0　引言

乳腺癌（Breast cancer, BC）是全球女性最常见的恶性肿瘤之一。根据国际癌症研究机构最新统计数据，乳腺癌约占女性新发癌症病例的11.6%[1]。在中国，乳腺癌高发年龄为45~59岁，2022年新发

病例超过30万，绝经前患者比例显著增加，这提示乳腺癌可能与代谢或激素水平相关[2]。

乳腺癌的发生发展受到多种因素的影响，除遗传因素外，内分泌代谢紊乱也被认为是其重要的危险因素之一[3-4]。代谢综合征（Metabolic syndrome, Mets）作为一组以糖脂代谢紊乱、中心性肥胖、高血压等为特征的临床症候群，亦被多项观察性研究报道与多种肿瘤风险相关，包括乳腺癌[5]、子宫内膜癌[6]、结直肠癌[7]等。从机制上看，脂肪细胞作为肿瘤微环境（Tumor microenvironment, TME）的重要组成部分，通过与肿瘤细胞之间的相互作用不断重塑局部微环境，形成所谓的肿瘤相关脂肪微环境（Tumor-adipose microenvironment, TAME）[8]；而脂质代谢异常也被证实与肿瘤的增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为密切相关[9]。

然而，现有的观察性研究结果易受环境混杂因素（如环境、生活方式等）及反向因果关系（如乳腺癌及其治疗对代谢功能的影响[10-13]）的干扰，难以确立二者之间的因果关系。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）研究利用基因型作为工具变量，模拟自然随机分级，近年来已成为探索暴露与结局间因果关系的有效手段。为此，本研究采用双向两样本MR方法，系统评估代谢综合征与乳腺癌之间可能存在的因果关联，并进一步探讨反向因果关联的可能性，以期为乳腺癌的病因预防与代谢干预提供循证依据。

1　资料与方法

1.1　数据来源

本研究采用的代谢综合征的数据使用IEU（MRC Integrative Epidemiology Unit，https://opengwas.io/datasets/finn-b-E4_METABO）2021年美国人群样本中筛选的16 380 397个单核苷酸多态性（Single nucleotide poly-morphisms, SNPs）作为正向MR暴露因素；从芬兰FinnGen数据库（https://storage.googleapis.com/finngen-public-data-r10/summary_stats/finngen_R10_E4_METABOLIA.gz）获得反向MR分析代谢综合征的结局变量。乳腺癌数据使用IEU数据库中（https://opengwas.io/datasets/ebi-a-GCST90018579）基于东亚人群的79 550例样本数据作为暴露因素；而以来自GWAS catalog数据库（全基因组关联分析Genome-Wide Association Study, https://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/gwas/summary_statistics/GCST90468001-GCST90469000/GCST90468117/）汇总的2021年美国人群79 550例样本中筛选的12 429 464个SNPs资料作为结局变量。

1.2　伦理学声明

本研究基于公开可得的GWAS汇总数据进行二次分析，所有原始研究均已获得相关伦理委员会批准，参与者均知情同意。

1.3　研究设计

本研究采用双向两样本MR方法，分别以代谢综合征和乳腺癌作为暴露因素和结局变量，利用其遗传变异作为工具变量（Instrumental variables, IVs），评估两者间的双向因果关系。为确保MR分析的有效性，所选IVs需满足以下三个核心假设：（1）与暴露因素显著相关；（2）与任何已知混杂因素无关联；（3）仅通过暴露因素影响结局，而不存在其他直接或间接路径。

IVs的筛选遵循以下标准：（1）选取在全基因组范围内达到显著性水平的SNP；（2）为排除连锁不平衡的影响，设置r^2<0.001、聚类距离为10 000 kb，以确保所纳入SNP的独立性；（3）从结局变量的GWAS数据中提取对应的的SNP数据。为评估IVs强度，计算F统计量，剔除F<10的弱工具变量，以降低相关偏倚。通过上述筛选流程，力求满足MR分析的三项核心假设。在正向MR分析中，为获得足够数量的工具变量，筛选时采用了较宽松的显著性阈值（P<1×10^{-5}）；而在反向分析中则使用了标准的全基因组显著性阈值（P<5×10^{-8}）。这种阈值差异是方法学上的常见权衡，旨在兼顾统计功效与工具变量强度，但可能引入一定的潜在偏倚。

1.4　统计学方法

主要采用逆方差加权法（Inverse-variance weighted, IVW）进行MR效应估计，并以MR-Egger回归、加权中位数法作为补充。采用Cochran's Q检验与Rücker's Q检验评估异质性，以MR-Egger回归法进行多效性检验，并通过留一法敏感性分析检验结果的稳健性。最终采用MR-PRESSO方法对分析结果进行验证。效应量以比值比（Odds ratio, OR）及其95%*CI*表示。所有分析均在R（4.4.3）语言环境中完成。MR分析使用"TwoSampleMR"程序包实现。图表绘制采用"ggplot2" "dplyr" "plyr" "purrr" "readr" "pacman" "ieugwasr" "forestploter"等相关程序包。

2　结果

2.1　主要正向MR分析

以代谢综合征为暴露因素、乳腺癌为结局进行的主要正向MR分析，根据（P<1×10^{-5}）筛选IVs信

息（表1）及MR分析结果见图1。其他补充分析方法（MR-Egger,、加权中位数法等）得到的结果与IVW方法的主要结果一致，均未发现代谢综合征与乳腺癌之间存在统计学显著的因果关联（P>0.05），见表2。

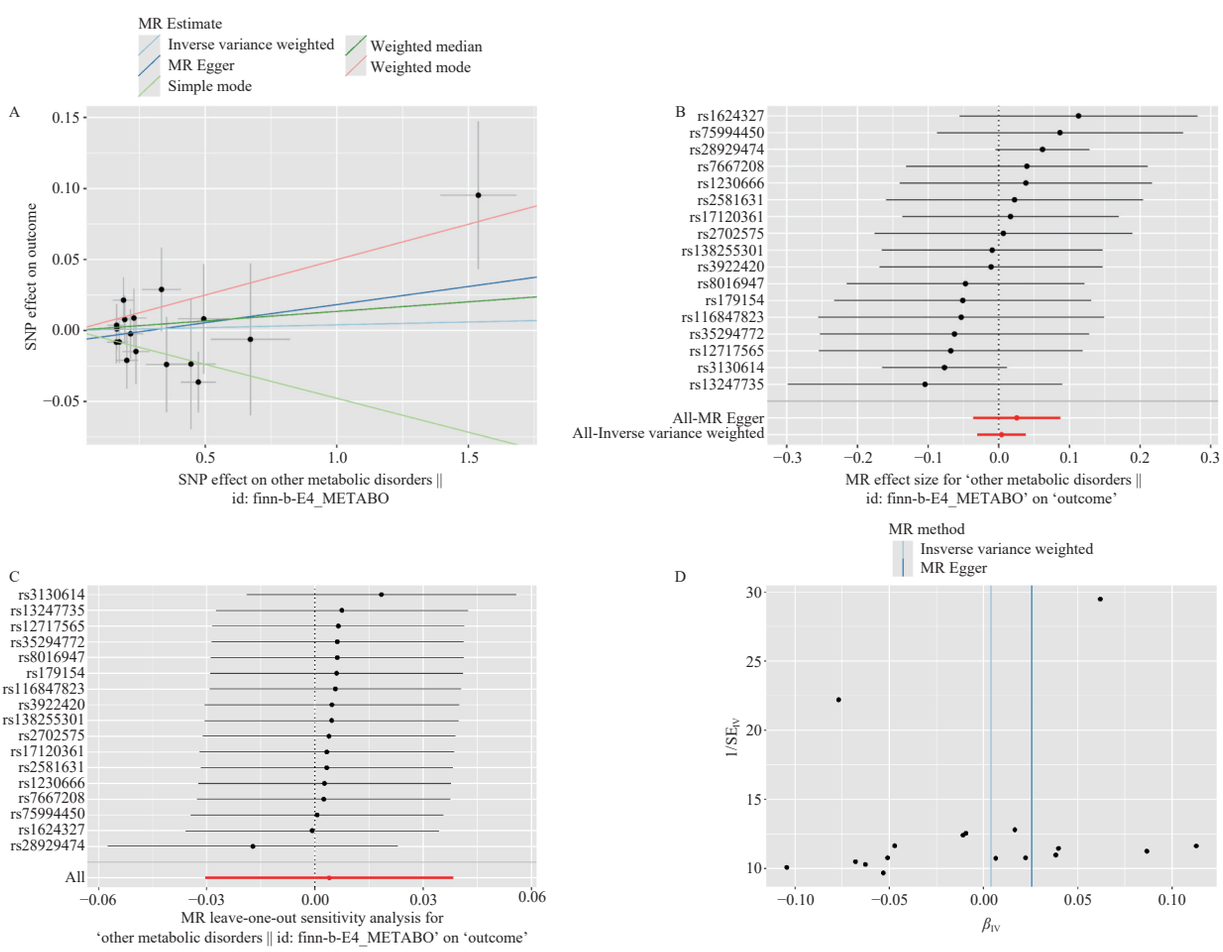
2.2 敏感性分析

表 1 孟德尔随机化（代谢综合征）的工具变量信息

Table 1 Instrumental variable information for the Mendelian randomization of metabolic syndrome

SNP	EA	OA	EAF	*SE*	*P*	*F*
rs28929474	T	C	0.019 76	0.144 8	2.51594e-26	112.7
rs3130614	A	T	0.092 61	0.066 3	9.45148e-13	50.9
rs17120361	A	G	0.035 11	0.098 5	5.23299e-07	25.1
rs8016947	G	T	0.56	0.035 4	1.03999e-06	23.8
rs1230666	G	A	0.834 3	0.047 4	1.355e-06	23.2
rs116847823	C	T	0.037 5	0.094 6	2.503e-06	22.1
rs7667208	T	C	0.236	0.041 4	2.92099e-06	21.9
rs13247735	G	A	0.213 2	0.043 1	2.93002e-06	21.9
rs1624327	G	A	0.757 5	0.041 1	4.22299e-06	21.1
rs179154	C	T	0.457 2	0.035 4	4.83805e-06	20.9
rs35294772	A	G	0.133 5	0.051 8	4.98896e-06	20.8
rs2581631	A	G	0.605 7	0.035 9	5.81701e-06	20.5
rs75994450	A	G	0.061 34	0.074 0	6.59007e-06	20.3
rs2702575	C	T	0.639 6	0.036 5	7.54397e-06	20.0
rs138255301	C	T	0.015 42	0.150 7	8.37491e-06	19.8
rs12717565	C	A	0.947	0.079 3	8.69201e-06	19.7
rs3922420	T	G	0.846 8	0.048 8	9.56797e-06	19.5

Notes: EA: effector allele; OA: other effector allele; EAF: effect allele frequency; SE: standard error; *P*: *P* value; *F*: F-statistic.



A: scatter plot; B: forest plot; C: leave-one-out plot; D: funnel plot.

图 1 正向MR分析结果

Figure 1 Forward Mendelian randomization analysis results

Cochran's Q检验结果显示，在代谢综合征与乳腺癌中，SNP不存在显著的异质性（*P*>0.05）。水平多效性检验（MR-Egger回归截距项）未发现明显的多效性证据（*P*>0.05），见表2。此外，留一法敏感性分析表明，逐一剔除任意一个SNP后，因果效应的合并估计值均保持稳定，未发生具有方向性改变的显著波动，见图1C。

2.3　反向MR分析

为评估反向因果关系，我们以乳腺癌为暴露因素、代谢综合征为结局进行反向孟德尔随机化分析，见表3、图2。逆方差加权法汇总结果显示，遗传预测的乳腺癌对代谢综合征风险的因果效应无统计学意义（*OR*=0.99, 95%*CI*: 0.97~1.00, *P*=0.306 0），其他补充分析方法所得结果与IVW法一致，均未发现显著关联（*P*>0.05），见表2。纳入的4个SNP中，rs476663、rs4784227和rs6557160的效应估计值（Beta）其95%置信区间均包含零值（*P*>0.05），这与整体阴性结论相符。然而，rs1035142显示出统计学上的显著关联（Beta=0.005, 95%*CI*: 0.002~0.007, *P*=7.03e-04），见图3。

3　讨论

本研究基于大规模人群GWAS数据，采用双向两样本孟德尔随机化方法展开分析。结果显示，未发现支持代谢综合征与乳腺癌发病风险存在双向因果关联的遗传学证据（正向：IVW *OR*=1.00, *P*=0.82；反向：IVW *OR*=0.99, *P*=0.31）。

代谢综合征的诊断通常满足中心性肥胖、血压升高、空腹血糖升高、甘油三酯升高、低高密度脂蛋白胆固醇这五项标准中的至少三项[14]。有研究表明[15-16]，代谢综合征与糖尿病及心血管疾病（如心脏病和中风）风险增加密切相关。某些脂肪因子的失调可促进与肥胖、脂质积聚和胰岛素抵抗相关的致病性病症，增加动脉粥样硬化的风险[17]。在乳腺癌研究领域，观察性数据提示代谢异常会增加乳腺癌的发病风险，同时也是绝经后乳腺癌发病的危险因素[18]。其潜在生物学机制已被部分阐明：在肥胖症中，功能失调的脂肪组织通过分泌多种生物活性分子（如细胞外囊泡等），并借助缺氧诱导因子1α参与驱动细胞代谢重编程，改变肿瘤内环境，促进乳腺癌增殖、转移和上皮-间质转化。此类对癌细胞代谢重编程有促进作用的脂肪组织，构成所谓的“癌症相关脂肪细胞”（Cancer-associated adipocytes, CAA）[19]。

然而需指出，上述研究主要为观察性设计，其发现的关联可能受到混杂因素（如共同的环境、生活方式、治疗影响等）或反向因果关系的干扰。相比之下，孟德尔随机化研究利用遗传变异作为工具变量，能有效减少此类偏倚，更适用于评估暴露与结局之间的潜在因果效应。例如，Zhang等[20]针对2型糖尿病与乳腺癌及其亚型的研究未发现显著的因果效应，并指出观察性研究中的阳性关联可能源于未充分评估治疗相关混杂因素（如化疗与激素类药物对代谢的干扰）。本研究基于MR框架的分析同

表 2　孟德尔随机化分析结果

Table 2　Results of Mendelian randomization analysis

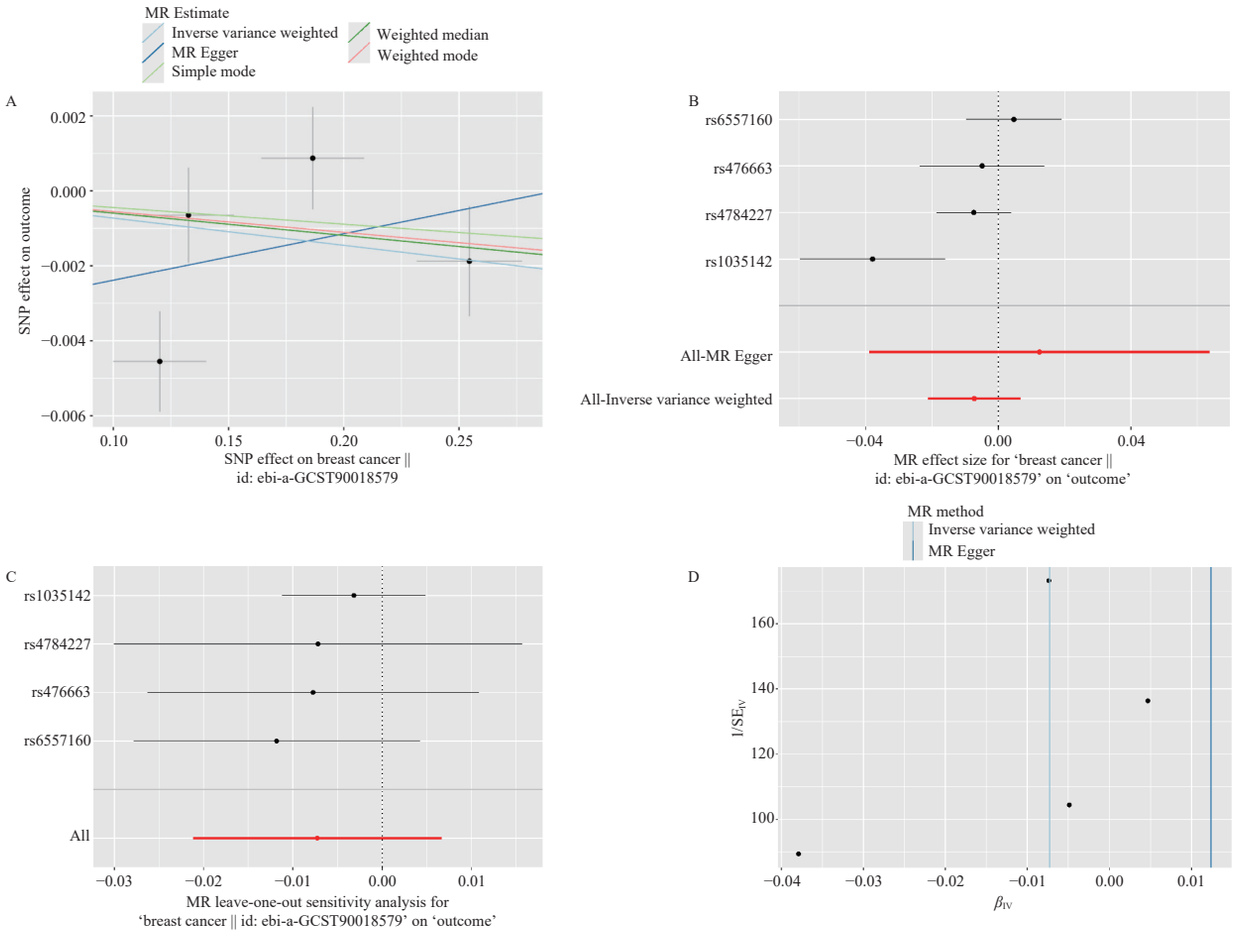
MR analysis	Exposure	Outcome	Methods	*β*	*SE*	*P*	*OR* (95%*CI*)
Forward	Mets	BC	IVW	0.003 9	0.017 5	0.821 0	1.00 (0.97–1.03)
			MR-Egger	0.025 5	0.031 4	0.430 5	1.02 (0.96–1.09)
			Weighted median	0.031 4	0.026 2	0.608 0	1.01(0.96–1.06)
			Simple mode	−0.047 7	0.053 6	0.386 1	0.95(0.85–1.05)
			Weighted mode	0.049 8	0.035 3	0.177 0	1.05(0.98–1.12)
Reverse	BC	Mets	IVW	−0.007 2	0.007 1	0.306 0	0.99(0.97–1.00)
			MR-Egger	0.012 4	0.026 1	0.682 4	1.01(0.96–1.06)
			Weighted median	−0.005 9	0.004 9	0.233 5	0.99(0.98–1.00)
			Simple mode	−0.004 4	0.005 9	0.505 9	0.99(0.98–1.00)
			Weighted mode	−0.005 5	0.005 1	0.358 3	0.99(0.98–1.00)

Notes: IVW: inverse-variance weighting; WME: weighted median estimator; Mets: metabolic syndrome; BC: breast cancer.

表 3　孟德尔随机化（乳腺癌）的工具变量信息

Table 3　Instrumental variable information for the Mendelian randomization of breast cancer

SNP	EA	OA	EAF	*SE*	*P*	*F*
rs1035142	G	T	0.655 654	0.020 166 3	2.55288e-09	35.5
rs476663	A	C	0.372 008	0.019 746 3	1.87025e-11	45.3
rs4784227	T	C	0.232 48	0.022 904 8	1.09875e-28	132.2
rs6557160	C	A	0.246 385	0.022 321	6.44614e-17	72.2



A: scatter plot; B: forest plot; C: leave-one-out plot; D: funnel plot.

图 2　反向MR分析结果

Figure 2　Reverse Mendelian randomization analysis results

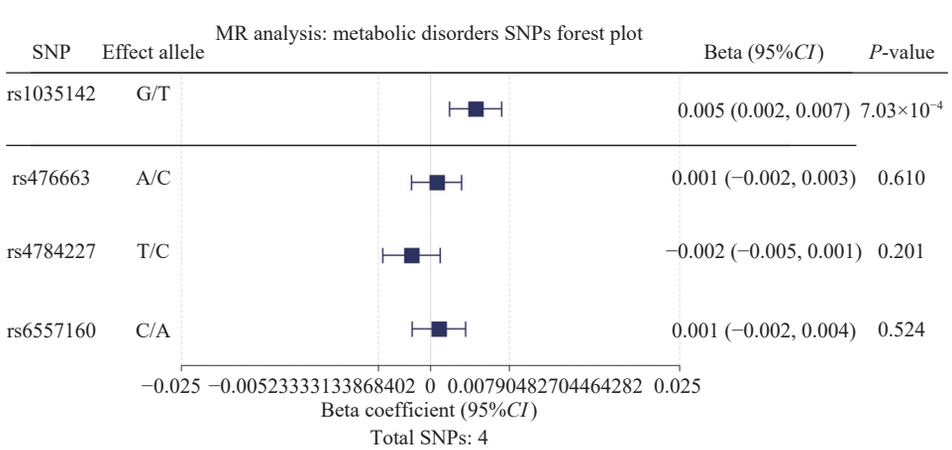


图 3　基于forestploter包绘制的反向孟德尔随机化森林图

Figure 3　Forest plot of reverse Mendelian randomization analysis by using the "forestploter" package

样未发现二者存在因果关联，这一结果与郑玉鑫[21]的荟萃分析（*RR*=0.94, *P*=0.86）、Zhou等[22]在欧洲人群中开展的孟德尔随机化研究（*OR*=0.952, *P*=0.416）相互印证。

这些阴性结果共同提示，代谢综合征作为一种高度异质性的临床综合征，其整体诊断与乳腺癌之间可能缺乏直接的遗传因果关系。然而，这并不否定代谢紊乱在乳腺癌发生中的作用，而是说明其影响具有显著的"通路特异性"。这一逻辑有助于解释本领域内看似矛盾的MR发现：当研究聚焦于更具

体、更均一的生物医学表型时，MR分析更可能捕捉到清晰的因果信号。例如，“代谢综合征”这一整体框架在遗传层面上与乳腺癌无直接因果联系，但其背后的特定代谢组分（如肉豆酸酯、三羧酸鞘磷脂等代谢物），仍可能是驱动肿瘤发生发展的关键环节[23]。

本文证实二者在整体层面上无显著因果关联，潜在原因可能包括代谢综合征对乳腺癌风险的影响存在亚组异质性。其效应或许局限于特定乳腺癌分子亚型[24]、特定绝经状态人群，或由某一关键组分（如高胰岛素血症、特定炎性脂肪因子等）所介导[25-28]，而在整体分析中被稀释。此外，代谢综合征也可能通过引发全身性慢性低度炎性反应、氧化应激等中间状态间接影响乳腺癌风险[19,29-30]，而孟德尔随机化分析主要捕捉的是遗传预测、相对稳定暴露水平与结局之间的直接效应。最后，在反向MR分析中，rs1035142表现出显著关联（Beta=0.005, 95%*CI*: 0.002~0.007, *P*=7.03e-04）。该位点位于CASP8基因，其编码的caspase-8蛋白是细胞凋亡的关键启动子[31]，亦是已知的与乳腺癌风险相关基因[32-33]，并参与免疫调节[34]。提示乳腺癌可能通过影响肿瘤微环境中免疫细胞的凋亡阈值或全身性免疫状态[35]，间接干扰代谢稳态，这进一步说明未来需关注疾病相关分子机制的研究。

本研究存在一定局限性：数据主要来源于美国和东亚人群，结论在其他人群中的普适性尚需独立样本验证；研究侧重于从遗传角度探讨整体层面的直接因果关系，对代谢综合征的不同临床表型与乳腺癌分子亚型之间的异质性分析深度不足。未来研究应利用更精细的遗传与临床数据，深入剖析代谢综合征特定组分、中间分子通路与不同乳腺癌亚型之间复杂的相互作用关系。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

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.

[2] 岳璐, 董铭洁, 赵雪莲, 等. 中国乳腺癌预防控制现状、问题及应对策略[J]. 中国公共卫生, 2025, 41(12): 1527-1531. [Yue L, Dong MJ, Zhao XL, *et al*. Current status, challenges, and countermeasures of prevention andcontrol of breast cancer in China[J]. Zhongguo Gong Gong Wei Sheng, 2025, 41(12): 1527-1531.]

[3] 黄维荪, 许隽颖, 晏芾. 中心性肥胖对妇女乳腺癌发病的影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(4): 219-224. [Huang WS, Xu JY, Yan F. Analysis of the influencing factors of central obesity on the incidence of breast cancer in women[J]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi, 2023, 30(4): 219-224.]

[4] 葛鹏涛, 陈威霖, 戴坤朋. 不同年龄段乳腺癌妇女的生存状况研究[J]. 中国医学工程, 2022, 30(4): 36-40. [Ge PT, Chen WL, Dai KP. Survival status of women with breast cancer in different ages[J]. Zhongguo Yi Xue Gong Cheng, 2022, 30(4): 36-40.]

[5] Mohammed AM, Hamed HB, Noaman MK, *et al*. Metabolic syndrome and breast cancer risk[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2023, 35(1): 42.

[6] 徐义. 2型糖尿病对子宫内膜癌的影响分析[D]. 荆州: 长江大学, 2024. [Xu Y. Analysis of the effect of type 2 diabetes on endometrialcarcinoma[D]. Jingzhou: Yangtze University, 2024.]

[7] 陆燚, 戴世龙, 王明君, 等. 甘油三酯-葡萄糖指数及其修正指数与结直肠癌关系的前瞻性队列研究[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(15): 2362-2371. [Lu Y, Dai SL, Wang MJ, *et al*. The relationship between the triglyceride-glucose index and its modified index and colorectal cancer: A prospective cohort study[J]. Shi Yong Yi Xue Za Zhi, 2025, 41(15): 2362-2371.]

[8] Li F, Simon MC. Cancer Cells Don't Live Alone: Metabolic Communication within Tumor Microenvironments[J]. Dev Cell, 2020, 54(2): 183-195.

[9] 冷蔚玲. 二甲双胍对未绝经超重/肥胖人群乳腺密度及乳腺肿瘤脂肪微环境的影响及机制研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2023. [Leng WL. Effect and Mechanism of Metformin on Breast Density in Over weight/obese Premenopausal Women and the Breast Tumor-Associated Adipose Microenvironment[D]. Chongqing: Army Medical University, 2023.]

[10] 胡文杰, 应雪. 不同抗肿瘤化疗药物对乳腺癌患者糖代谢的影响[J]. 江西医药, 2021, 56(5): 669-671. [Hu WJ, Ying X. The Impact of Diverse Antineoplastic Chemotherapeutic Agents on Glycometabolism in Breast Cancer Patients[J]. Jiangxi Yi Yao, 2021, 56(5): 669-671.]

[11] 刘洮荣, 奥旭东, 梁俊青. 乳腺癌中脂肪组织的特异性作用[J]. 生命科学, 2025. [网络首发]. [Liu TR, Ao XD, Liang JQ. The specific roles of adipose tissue in breast cancer[J]. Sheng Ming Ke Xue, 2025. [Epub ahead of print].]

[12] 刘云多, 张艳霞, 李林海. 乳腺癌中能量代谢重编程的致癌作用和机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2025, 32(8): 870-880. [Liu YD, Zhang YX, Li LH. The carcinogenic roles and mechanisms of energy metabolism reprogramming inbreast cancer[J]. Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi, 2025, 32(8): 870-880.]

[13] 张彦池, 施俊琦, 张一君, 等. 乳腺癌代谢机制与免疫微环境靶向的协同治疗进展[J]. 基础医学与临床, 2025, 45(12): 1662-1667. [Zhang YC, Shi JQ, Zhang YJ, *et al*. Advances in synergistic therapies targeting metabolic mechanisms and the immune microenvironment in breast cancer[J]. Ji Chu Yi Xue Yu Lin Chuang, 2025, 45(12): 1662-1667.]

[14] Esposito K, Chiodini P, Colao A, *et al*. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2402-2411.

[15] 白慧茹, 庞建中. 心血管-肾脏-代谢综合征的提出与临床现状[J]. 心血管病学进展, 2025, 46(12): 1071-1075. [Bai HR, Pang JZ. Proposal and Clinical Status of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome[J]. Xin Xue Guan Bing Xue Jin Zhan, 2025, 46(12): 1071-1075.]

[16] 于佳乐. 代谢综合征人群与中风风险人群病机关键关联性研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023. [Yu JL. A study of the key associations between the metabolic syndromepopulation and the pathogenesis of the stroke risk population[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2023.]

[17] Li X, Zhai Y, Zhao J, *et al*. Impact of Metabolic Syndrome and It's Components on Prognosis in Patients With Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 704145.

[18] 周静. 不同代谢肥胖表型与女性乳腺癌发病风险关联[D]. 唐山: 华北理工大学, 2024. [Zhou J. Association of Different Metabolic Obesity Phenotypeswith Breast Cancer Risk in Women[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2024.]

[19] Sureka N, Chohan S, Zaheer S, *et al*. Matter of Fat: Cancer-Associated Adipocytes as Mediators of Tumor Progression and Immune Evasion[J]. Cell Biol Int, 2025, 49(12): 1591-1616.

[20] Zhang L, Liu S, Yue G, *et al*. The causality between Type 2 diabetes and breast cancer: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. Future Oncol, 2024, 20(18): 1267-1274.

[21] 郑玉鑫. 代谢综合征及组分与女性乳腺癌发病风险荟萃分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2023. [Zheng YX. Metabolic syndrome and Components and Risk of Breast Cancer in Women Meta-analysis[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2023.]

[22] Zhou L, Gao H, Zhang J, *et al*. Metabolic syndrome and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study of European ancestry[J]. Int J Surg, 2025, 111(1): 311-321.

[23] Zeng C, Liu S, Wei Y, *et al*. Novel Causal Evidence for the Role of Circulating Lipid Metabolites in Breast Cancer Risk: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis[J]. J Nutr Metab, 2025, 2025: 2292774.

[24] Loroña NC, Othus M, Malone KE, *et al*. Metabolic syndrome and risks of breast cancer outcomes for luminal, triple-negative, and HER2-overexpressing subtypes[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2025, 34(1): 117-124.

[25] 田海英, 石汉平. 肿瘤患者的高脂血症: 卫士还是杀手?[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2025, 12(1): 1-6. [Tian HY, Shi HP. Hyperlipidemia in cancer patients: defender or killer?[J]. Zhong Liu Dai Xie Yu Ying Yang Dian Zi Za Zhi, 2025, 12(1): 1-6.]

[26] 唐丹丹, 姜玉, 刘湾湾, 等. 血糖指标与乳腺癌发病关系的流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤, 2025, 34(1): 67-72. [Tang DD, Jiang Y, Liu WW, *et al*. Progress on Epidemiological Studies for the Relationship Between Plasma Glucose Indicators and Breast Cancer Risk[J]. Zhongguo Zhong Liu, 2025, 34(1): 67-72.]

[27] 苏杭. 代谢综合征及其组分与女性浸润性乳腺癌的相关性研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2024. [Su H. A Study of the Metabolic Syndrome and Its Components in Relation to Invasive Breast Cancer in Women[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2024.]

[28] 金慧, 施民新, 於潇潇, 等. 甘油三酯与前白蛋白比值对乳腺癌预后预测价值[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(6): 574-578. [Jin H, Shi MX, Yu XX, *et al*. Prognostic value of the ratio of triglyceride to prealbumin in breast cancer[J]. Lin Chuang Jun Yi Za Zhi, 2023, 51(6): 574-578.]

[29] Harborg S, Larsen HB, Elsgaard S, *et al*. Metabolic syndrome is associated with breast cancer mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. J Intern Med, 2025, 297(3): 262-275.

[30] Karra P, Winn M, Pauleck S, *et al*. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(7): 1323-1334.

[31] Yin J, Tang WF, Shao AZ, *et al*. Caspase8 rs1035142 G>T polymorphism was associated with an increased risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(4): 2037-2043.

[32] 陈致庭. 基于转录组关联研究与多组学分析确定乳腺癌的遗传易感性相关基因[D]. 广州: 南方医科大学, 2025. [Chen ZT. Identification of genes related to the genetic susceptibility of breast cancer based on transcriptome-wide association studies and multi-omics analyses[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2025.]

[33] 韩明盛, 麻慧慈, 胡鑫, 等. 基于GEO数据库筛选乳腺癌分子标志物[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(2): 170-176. [Han MS, Ma HC, Hu X, *et al*. Screening of molecular markers in breast cancer based on GEO database[J]. Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi, 2020, 27(2): 170-176.]

[34] 邹佳欢. Casp8抑制PD-L1表达的分子机制研究及其在免疫治疗中的应用[D]. 成都: 四川大学, 2021. [Zhou JH. Casp8 Inhibits PD-L1 Expression: the Mechanism andits Implication in Immunotherapy[D]. Chengdu: Sichuan University, 2021.]

[35] 孙如月. α-KG通过Caspase-8诱导肿瘤细胞焦亡[D]. 厦门: 厦门大学, 2021. [Sun RY. α-KG causes pyroptosis in cancer cell through Caspase-8[D]. Xiamen: Xiamen University, 2021.]

[**编辑**：尤婷婷；**校对**：刘红武]

作者贡献：

杜　疑：资料收集、论文撰写及修改

薛梦瑶、陈慧颖、孙颖：数据整理及分析

罗天裕：论文审阅及修改

孙海东：论文审阅、资金支持