

# 绝经后乳腺癌与雌激素代谢物关系的研究进展



李丽, 左怀全

西南医科大学附属医院乳腺外科(四川泸州 646000)

**【摘要】** 目的 总结绝经后乳腺癌与雌激素代谢物的研究进展,旨在为绝经后乳腺癌患者的早期诊断和早期治疗提供依据,同时为将来关于雌激素代谢物和绝经后乳腺癌的研究提供有用信息。方法 检索近年来万方、维普、知网、Pubmed 等数据库中的关于绝经后乳腺癌与雌激素代谢物的相关文献并进行综述。结果 雌激素代谢物对绝经后乳腺癌的发生具有双重作用,如 2-羟雌酮(2-hydroxyestrone, 2-OHE1)、2-甲氧雌酮(2-methoxyestrone1, 2-MeOE1)及 4-甲氧雌酮(4-methoxyestrone1, 4-MeOE1)对绝经后乳腺癌具有“保护性”,而 4-羟雌酮(4-hydroxyestrone, 4-OHE1)和 16 $\alpha$ -羟雌酮(16 $\alpha$ -hydroxyestrone, 16 $\alpha$ -OHE1)具有明显“致癌性”,需要进一步深入研究。结论 雌激素代谢物可能是乳腺癌风险的可靠预测因子,其不仅可为乳腺癌的发生机制提供线索,而且可为乳腺癌的早期诊断及治疗提供新的思路。

**【关键词】** 绝经后乳腺癌; 雌激素代谢物; 双重作用; 早期诊断; 治疗; 综述

## The progress of association between estrogen metabolites and postmenopausal breast cancer

LI Li, ZUO Huaiquan

Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, P. R. China

Corresponding author: ZUO Huaiquan, Email: 13982772996@163.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the research progress of postmenopausal breast cancer and estrogen metabolites, which is aimed at providing the basis for early diagnosis and early treatment of postmenopausal breast cancer, at the same time, providing beneficial information for the future study. **Methods** In recent years, the literatures about postmenopausal breast cancer and estrogen metabolites were reviewed from the databases of WanFang, VIP, CNKI, Pubmed, and so on, to make an review. **Results** Estrogen metabolites and postmenopausal breast cancer had a dual role, such as 2-hydroxyestrone (2-OHE1), 2-methoxyestrone1 (2-MeOE1), and 4-methoxyestrone1 (4-MeOE1) played a protective role for postmenopausal breast cancer, but 4-hydroxyestrone (4-OHE1) and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone (16 $\alpha$ -OHE1) played a carcinogenic role for postmenopausal breast cancer, so it needed to be further studied. **Conclusion** Estrogen metabolites may be a reliable predictor of the risk of breast cancer, it is not only to provide clues for the mechanism of breast cancer, and provide new train of thought for early diagnosis and treatment of breast cancer.

**【Keywords】** pathogenesis of breast cancer; estrogen metabolites; early diagnosis; treatment; review;

随着经济社会的发展和国民体检意识的加强,乳腺癌的检出率得到了明显提高。特别是自 20 世纪 70 年代开始,其发病率总体呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。国内有学者<sup>[2]</sup>对于国内恶性肿瘤发病及死亡率进行了大数据分析,其研究结果表明:乳腺癌的发病率在女性恶性肿瘤中位居第 1 位,且死亡率有上升趋

势。目前国内外已从基础实验、临床研究、流行病学研究等多方面对乳腺癌的发生、发展、预后等进行了广泛的研究,其中,内源性雌激素参与了乳腺癌的发生和发展的观点已得到证实<sup>[3]</sup>,但其代谢产物对乳腺癌发生和发展的影响机制研究仍较缺乏。笔者就近年来对于雌激素代谢物与绝经后乳腺癌风险相关性的研究进展进行综述,旨在为乳腺癌的早期诊断、治疗及预防研究提供参考,同时为将来关于雌激素代谢物和绝经后乳腺癌的研究提供有用信息。

### 1 绝经后妇女雌激素的来源及其调节

目前国内外大量研究表明：雌激素在激素依赖性乳腺肿瘤的发生和发展中起着关键作用，其水平与乳腺癌风险呈正相关<sup>[3]</sup>。因此，阐明绝经后妇女雌激素合成及其调控途径，可能是乳腺癌预防和治疗研究的新切入点。

妇女自然绝经后，其循环中仍存在较低水平的雌激素，但由于绝经后女性卵巢功能衰退，循环中的雌激素极少由其分泌产生，其主要由肾上腺皮质和卵巢分泌的雄烯二酮在周围组织中经一系列芳香化酶的作用转化而成<sup>[5]</sup>。在绝经前，雌二醇和雌酮的生产速率约分别为 400 g/24 h 和 180 g/24 h；在绝经后，它们分别下降到 6 g/24 h 和 40 g/24 h<sup>[6]</sup>。因此，在绝经后妇女的循环雌激素中，E1 的含量最高。但同时 E2 对受体的作用能力远比 E1 和 E3 强，故 E2 仍发挥着最重要的作用。故笔者着重讨论 E1 和 E2 的代谢产物。

雌激素的合成及不同雌激素之间的转换有多种特殊酶类参与，如羟基类固醇脱氢酶家族、芳香化酶等。这些酶在人体内广泛分布，其中调控芳香化酶活性的酶类主要分布在脂肪组织，也存在于正常和恶性乳腺组织中。对于雌激素的调节，大量研究表明：白细胞介素-6 (IL-6)，肿瘤坏死因子 (TNF)、前列腺素 E2 (PGE2) 等均可刺激芳香化酶的活性<sup>[7]</sup>。因此，绝经后妇女血清中细胞因子水平的明显增加可能是由于机体通过增加自身调节来促进雌激素合成，以纠正更年期发生的雌激素缺陷。

### 2 雌激素的代谢

肝脏是雌激素代谢转化的主要场所，但在肝外

局部靶组织中，如乳腺、卵巢等，也可进行代谢。进一步分析雌激素代谢途径可能有助于阐明其代谢物在乳腺癌中的作用。雌激素在肝脏的代谢过程主要分 2 个阶段<sup>[8-10]</sup>，具体见图 1。

#### 2.1 雌激素在肝脏中代谢的第一阶段

脂溶性雌激素经特殊的酶“细胞色素 p450 酶系统” (p450s) 而发生羟基化反应，转变成“水溶性中间产物”<sup>[11]</sup>。即脂溶性 E1、E2 转变为水溶性的 2-羟雌酮 (2-OHE1)、16 $\alpha$ -羟雌酮 (16 $\alpha$ -OHE1) 和 4-羟雌酮 (4-OHE1)。其中 4-OHE1 极易被氧化成一种非常不稳定的醌/半醌和活性氧 (ROS)<sup>[12-13]</sup>。醌/半醌具有明显的 DNA 毒性，它可以造成 DNA 损伤，与肿瘤的发生和发展有着密切的关系<sup>[14]</sup>。早在 10 多年前就有文献<sup>[15]</sup>指出，乳腺癌的风险与 4-OHE1/4-MeOE1 比值呈正相关，这一结论也正支持了：来自 4-OHE1 与 DNA 的共轭结合物是不稳定的，是具有高度突变性的。

#### 2.2 雌激素在肝脏中代谢的第二阶段

雌激素在肝脏中代谢的第二阶段主要是通过 2 种代谢反应 (甲基化反应和葡萄糖苷酸化反应) 将“水性中间物”转变成“水性终端物”。其水性终端物可通过胆汁排入肠道，在肠道中被食物中的纤维质吸附，进而随粪便排出。但水溶性终端物也可进入血液，随血液循环到达肾脏，最终以尿液的形式排出体外。

**2.2.1 甲基化反应代谢** 儿茶酚雌激素 (2-OHE1、4-OHE1 和 16 $\alpha$ -OHE1) 在儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 作用下转化为 2-甲氧雌酮 (2-MeOE1)、4-甲氧雌酮 (4-MeOE1) 及 16-甲氧雌酮 (16-MeOE1)<sup>[16]</sup>。COMT 存在于大多数组织中，作为甲基化反应的关键酶，可将儿茶酚雌激素转化为水溶性更好的甲基

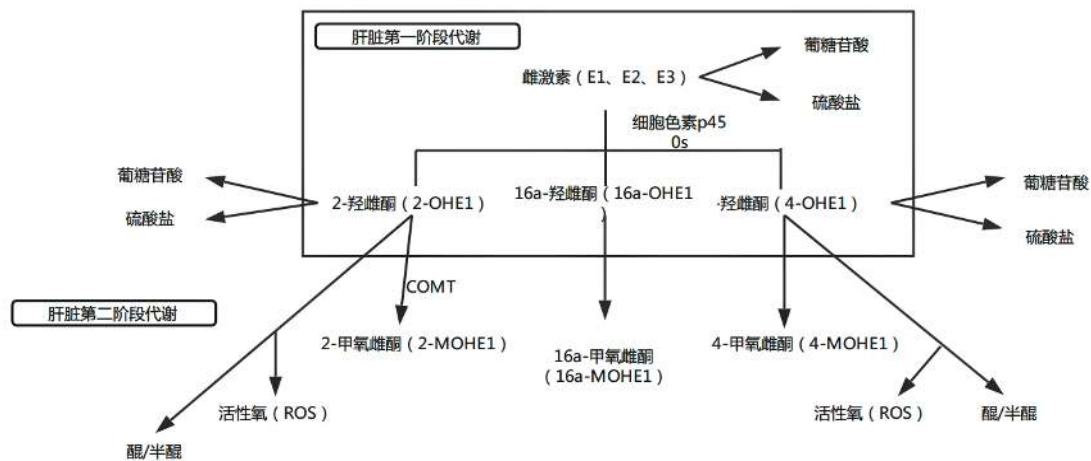


图 1 示雌激素在肝脏中的代谢过程

酯代谢物。甲基化反应既可降低雌激素活性,又阻断经由氧化作用所产生的醌类和 ROS 的途径。因此,雌激素代谢的平衡对维持乳腺的健康方面具有重大的意义。

**2.2.2 葡萄糖苷酸化反应** 这是肝脏对雌激素解毒第二阶段的代谢反应之一。该反应的目的是将雌激素及其肝脏各阶段代谢物转化成葡萄糖苷酸化雌激素,从而排出体外。即在葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)或硫酸转移酶(SULTs)作用下,E1、E2、2-OHE1、4-OHE1 以及 MeOE1 代谢物可相应地转化为葡萄糖醛酸或硫酸盐<sup>[17-18]</sup>。目前研究<sup>[19]</sup>发现:肠道内的某些致病性菌群支配着一种酶—— $\beta$ -葡萄糖苷酸酶,该酶可促使排入肠道内的结合型雌激素转换为游离型雌激素,使其重新进入肠肝循环,再次通过肝脏进入血液循环,进而增加了循环中游离雌激素的含量。这提示过量的  $\beta$ -葡萄糖苷酸酶与罹患乳腺癌风险的增加有关。

### 3 雌激素的主要代谢物及其生物活性

雌激素代谢物可根据其与乳腺癌的相关性分为两大类:“保护性”雌激素代谢物和“致癌性”雌激素代谢物。

#### 3.1 “保护性”雌激素代谢物

“保护性”雌激素代谢物指一类对机体具有抗癌作用或不具致癌性的代谢物,其所占比例越高,对身体越有利,主要包括:2-OHE1、2-MeOE1 及 4-MeOE1。

**3.1.1 2-OHE1** 2-OHE1 为雌激素代谢的主要产物,约 80% 均来自 E1<sup>[20]</sup>。它与雌激素受体(ER)的结合力较弱,可认为不参与细胞分裂,甚至还具有促细胞凋亡的作用<sup>[21-22]</sup>。尽管在化学结构上,2-OHE1 与 4-OHE1 具有相同的邻苯二酚基,极易被氧化成醌类,进而与 DNA 结合造成氧化损伤,但由于 2-OHE1 的甲基化极快,仅高水平的 2-OHE1 才会显出和 4-OHE1 同样的致癌性。研究<sup>[23-24]</sup>表明:尿液中 2-OHE1 的含量可评估代谢反应的平衡性,2-OHE1 含量正常提示代谢反应处于平衡状态,可降低绝经后妇女罹患乳腺癌的危险性,适当提高 2-OHE1 的水平或许对于抗乳腺癌肿瘤细胞还有着重大的作用。

**3.1.2 2-MeOE1 和 4-MeOE1** 2-MeOE1 和 4-MeOE1 主要由儿茶酚雌激素经过肝脏第二阶段甲基化代谢形成,其中 2-MeOE1 具有明显的抗癌性,4-MeOE1 无致癌性,两者通常被视为是预防乳腺癌的物质<sup>[25]</sup>。目前有研究<sup>[26]</sup>表明:2-MeOE2 可通过下

调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor-4, CXCR4)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的 mRNA 及其蛋白的表达,抑制与乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖、肿瘤血管生成及侵袭转移相关因子的表达。其中,2-甲氧基雌酮(2-MeOE2)是乳腺癌治疗的新方向,该类型药物已经进入临床试验阶段,但其有效性、安全性等有待研究继续验证<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 “致癌性”雌激素代谢物

“致癌性”雌激素代谢物指一类对机体具有致癌性的雌激素代谢物,其所占比例越高,对身体越不利,主要包括:4-OHE1 和 16 $\alpha$ -OHE1。

**3.2.1 4-OHE1** 4-OHE1 是一种致癌性雌激素代谢产物,能通过结合雌激素受体,促进乳腺肿瘤细胞的增殖。研究<sup>[28]</sup>表明,4-OHE1 对人乳腺上皮 MCF-10 细胞系具有转化活性,且这种活性不能被雌激素拮抗剂阻止;同时,它还可经氧化代谢成醌/半醌类物质与 DNA 结合,造成氧化损伤,促进乳腺肿瘤的发生和发展。4-OHE1 在正常乳房组织、卵巢、肾上腺等均有表达,但有研究<sup>[29]</sup>表明,在乳腺癌组织中 4-OHE1 的含量明显高于正常乳房组织含量,这提示 4-OHE1 与乳腺癌的发生和发展有关。

**3.2.2 16 $\alpha$ -OHE1** 与 2-OHE1 不同,16 $\alpha$ -OHE1 与 ER 的结合力较强。二者一旦结合,几乎不能下调受体,具有诱导肿瘤细胞增殖的作用,也被称为雌激素的一种激动剂。现已有研究<sup>[30]</sup>表明,高浓度的 16 $\alpha$ -OHE1 可能和乳腺癌的发病有关。早前 Dallal 等<sup>[31]</sup>的研究结果表明,2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 值与乳腺癌风险无关;但后期有学者<sup>[32]</sup>的研究表明,2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 值与乳腺癌风险呈负相关,其比值越大,罹患乳腺癌的风险性越低;反之,则风险越高。

### 4 研究现状及前景展望

目前雌激素作为乳腺癌的病因之一已被广泛证实,且学者们提出了较多相关的发生机制,如雌激素受体介导的有丝分裂和增殖机制、不依赖雌激素的 DNA 损伤机制等<sup>[33-34]</sup>。然而,雌激素的代谢是一个需要多种关键酶介导、多途径的复杂过程,这一过程既平衡了机体内的雌激素水平,同时不同途径产生不同的雌激素代谢物(如上述)。这些雌激素代谢物作为底物发挥不同作用,参与肿瘤的发生和发展,其含量间的比值更代表着代谢失衡的方向,如 2-羟雌酮:16 $\alpha$  羟雌酮、4-羟雌酮:4-甲氧雌酮、4-羟雌二醇:2-甲氧雌酮等。

其中,关于2-羟雌酮和16 $\alpha$ -羟雌酮,早在30多年前, Schneider等<sup>[35]</sup>发表了第1项关于雌激素代谢与乳腺癌关系的流行病学研究。研究<sup>[35]</sup>结果表明,16 $\alpha$ -羟雌酮及其下游代谢产物的含量与乳腺癌呈正相关。这在当时是一种对权威的挑战,因为早先的临床及实验室研究已经表明:16 $\alpha$ -羟雌酮及其下游代谢产物的含量与乳腺癌呈负相关<sup>[36-37]</sup>。20世纪末,有国外学者<sup>[38]</sup>提出,雌二醇氧化途径产生的2-羟雌酮与16 $\alpha$ -羟雌酮处于平衡状态,是降低乳腺癌风险的生物标志物。近年有较多关于2-羟雌酮/16 $\alpha$ -羟雌酮比值的前瞻性研究<sup>[39-40]</sup>,目前围绕其研究的报道有300多篇,但仅仅只有在样本量最大的研究<sup>[41]</sup>(包括793例乳腺癌病例和1685例对照,受试者均为近期末接受外源性雌激素的绝经后妇女)中证实:2-羟雌酮/16 $\alpha$ -羟雌酮比值最高的人群罹患乳腺癌的风险相较于最低比值人群罹患乳腺癌的风险增加。

10年前,有随机队列研究<sup>[15]</sup>指出,乳腺癌的风险与4-OHE1/4-MeOE1比值呈正相关,这恰恰支持了早前的假设,即4-OHE1与DNA的共轭结合物是不稳定的,具有高度突变性,4-羟儿茶酚雌激素的甲基化反应正好阻断这一有害的反应途径。这些雌激素代谢物间的比值可能为乳腺癌的发生机制研究提供新的标志物信息。

曾有假设提出:4-羟雌二醇:2-甲氧雌二醇、2-羟雌二醇:2-甲氧雌二醇比值等可提示罹患乳腺癌的风险,但国内外少有相关报道。仅几年前,国内有文献<sup>[22]</sup>研究表明,乳腺癌及乳腺纤维腺瘤组的4-羟雌二醇/2-甲氧雌二醇比值均较乳腺病组升高。尽管此次研究不能区分乳腺癌和乳腺纤维腺瘤,但对于预示乳腺肿瘤的总危险性有一定意义。就单个代谢物活性而言,支持代谢朝着2-甲氧雌二醇方向对预防乳腺肿瘤有着重要作用的观点。

最具讽刺的是,在20世纪70年代末、80年代初发起的有关雌激素代谢物与绝经后乳腺癌的关系的系列研究可能更具有说服力,因为当时激素替代疗法并未广泛地向绝经后妇女推荐。虽然当前的研究极力排除使用外源性激素的受试妇女,但研究规模相对缩小,限制了我们发现单个雌激素代谢物的显著风险和了解雌激素代谢的复杂模式。因此,即使当前关于个人的一些风险或趋势达到统计学意义,可得出的结论也仅仅是由以前的绝经后乳腺癌研究复制出的结果。

纵观目前对雌激素代谢物与乳腺癌关系的研究,尽管对特定的雌激素代谢产物和代谢途径的作

用提出了多种假设,但没有强有力的分析方法准确地描述雌激素代谢谱在大规模人群研究中的应用。需要更多的研究来帮助阐明个体代谢产物及其途径在乳腺癌中的作用机制,包括对激素受体状态的研究(乳腺癌已被视为一种异质性疾病,对2-羟雌酮/16 $\alpha$ -羟雌酮比值的研究探索已转为针对激素受体的不同状态的研究<sup>[40]</sup>)。如果雌激素代谢生物标志物被确认为乳腺癌风险的可靠预测因子,它们不仅为乳腺癌的发生机制提供新线索,而且在临床上也可用于早期诊断和治疗。

#### 参考文献

- 1 余之刚. 应重视我国乳腺癌的预防. 中华医学杂志, 2010, 90(8): 505-507.
- 2 IG Alghamdi, GM Al-Ghamdi. The incidence rate of female breast cancer in England, United Kingdom: An observational descriptive epidemiological analysis of data from National Statistics Office 2000-2014. *Am J Res Commun*, 2017, 5(7): 1-30.
- 3 Guo J, Sueta A, Nakamura K, *et al.* Genetic and environmental factors and serum hormones, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in pre- and postmenopausal Japanese women. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65759-65769.
- 4 Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, *et al.* Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(24): 1856-1865.
- 5 Blair IA. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future. *Steroids*, 2010, 75(4-5): 297-306.
- 6 Reed MJ, Murray MAF. The oestrogens//Gray CH, James VHT. *Hormones in blood*, vol. 3. London: Academic Press, 1979: 263-353.
- 7 Reed MJ, Purohit A. Breast cancer and the role of cytokines in regulating estrogen synthesis: an emerging hypothesis. *Endocr Rev*, 1997, 18(5): 701-715.
- 8 May FE. Novel drugs that target the estrogen-related receptor alpha: their therapeutic potential in breast cancer. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 225-252.
- 9 Frank A, Brown LM, Clegg DJ. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(4): 550-557.
- 10 Li Z, Luu-The V, Poisson-Paré D, *et al.* Expression of enzymes involved in synthesis and metabolism of estradiol in human breast as studied by immunocytochemistry and *in situ* hybridization. *Histol Histopathol*, 2009, 24(3): 273-282.
- 11 Peterson A, Xia Z, Chen G, *et al.* *in vitro* metabolism of exemestane by hepatic cytochrome P450s: impact of nonsynonymous polymorphisms on formation of the active metabolite 17 $\beta$ -dihydroexemestane. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(3): 1-16.
- 12 Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2000, 27: 67-73.
- 13 Yue W, Santen RJ, Wang JP, *et al.* Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86(3-5): 477-486.

- 14 Cavalieri E, Rogan E. Catechol quinones of estrogens in the initiation of breast, prostate, and other human cancers: keynote lecture. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1089(1): 286-301.
- 15 Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 354(3): 270-282.
- 16 Chaube R, Rawat A, Inbaraj RM, *et al.* Identification and characterization of a catechol-o-methyltransferase cDNA in the catfish heteropneustes fossilis: tissue, sex and seasonal variations, and effects of gonadotropin and 2-hydroxyestradiol-17 $\beta$  on mRNA expression. *Gen Comp Endocrinol*, 2017, 246: 129-141.
- 17 Zhou X, Zheng Z, Xu C, *et al.* Disturbance of mammary UDP-glucuronosyltransferase represses estrogen metabolism and exacerbates experimental breast cancer. *J Pharm Sci*, 2017, 106(8): 2152-2162.
- 18 罗丽雅, 陈进萍. 血清雌激素水平及硫酸雌酮和雌酮比与绝经后乳腺浸润性导管癌患者孕激素和 EGFR2 受体关系研究. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(6): 1003-1005.
- 19 Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*, 2017, 103(7): 45-53.
- 20 黄江. 乳腺癌生物样本中内源性雌激素的代谢轮廓以及代谢组学的 LC-MS/MS 分析方法研究. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- 21 Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, *et al.* Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. *Maturitas*, 2006, 54(1): 72-77.
- 22 Li G, Sepkovic DW, Bradlow HL, *et al.* Lycium barbarum inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favorably altering estradiol metabolism. *Nutr Cancer*, 2009, 61(3): 408-414.
- 23 李焰, 厉红元, 闵捷, 等. 绝经后患者雌酮及其代谢物与乳腺癌的相关性. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(5): 401-404.
- 24 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. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2): R34.
- 25 Oh H, Coburn SB, Matthews CE, *et al.* Anthropometric measures and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 28.
- 26 刘登辉, 刘红光, 康颖, 等. 2-甲氧基雌二醇对乳腺癌 MCF-7 细胞 HIF-1 $\alpha$ 、CXCR4、VEGF 表达的影响. *现代生物医学进展*, 2013, 13(8): 1430-1434.
- 27 刘颖. 2-甲氧基雌二醇的研究进展. *哈尔滨医药*, 2011, 31(3): 212-213.
- 28 惠英. 乳腺癌发病机制的初步探讨: 儿茶酚雌激素硫酸化和甲基化的关系及一氧化氮对雌激素硫酸化的影响. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- 29 Gestl SA, Green MD, Shearer DA, *et al.* Expression of UGT2B7, a UDP-glucuronosyltransferase implicated in the metabolism of 4-hydroxyestrone and all-trans retinoic acid, in normal human breast parenchyma and in invasive and *in situ* breast cancers. *Am J Pathol*, 2002, 160(4): 1467-1479.
- 30 Lewis JS, Thomas TJ, Pestell RG, *et al.* Differential effects of 16 $\alpha$ -hydroxyestrone and 2-methoxyestradiol on cyclin D1 involving the transcription factor ATF-2 in MCF-7 breast cancer cells. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34(1): 91-105.
- 31 Dallal CM, Tice JA, Buist DS, *et al.* Estrogen metabolism and breast cancer risk among postmenopausal women: a case-cohort study within B-FIT. *Carcinogenesis*, 2014, 35(2): 346-355.
- 32 Guillemette C, Bélanger A, Lépine J. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyltransferase enzymes: an overview. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(6): 246-254.
- 33 Yager JD. Mechanisms of estrogen carcinogenesis: the role of E2/E1-quinone metabolites suggests new approaches to preventive intervention—a review. *Steroids*, 2015, 99(Pt A): 56-60.
- 34 Santen RJ, Yue W, Wang JP. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*, 2015, 99(Pt A): 61-66.
- 35 Schneider J, Kinne D, Fracchia A, *et al.* Abnormal oxidative metabolism of estradiol in women with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982, 79(9): 3047-3051.
- 36 Lemon HM. Endocrine influences on human mammary cancer formation. A critique. *Cancer*, 1969, 23(4): 781-790.
- 37 MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst*, 1973, 50(1): 21-42.
- 38 Bradlow HL, Davis DL, Lin G, *et al.* Effects of pesticides on the ratio of 16  $\alpha$ /2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk. *Environ Health Perspect*, 1995, 103 Suppl 7: 147-150.
- 39 Arslan AA, Shore RE, Afanasyeva Y, *et al.* Circulating estrogen metabolites and risk for breast cancer in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(8): 2273-2279.
- 40 Arslan AA, Koenig KL, Lenner P, *et al.* Circulating estrogen metabolites and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(7): 1290-1297.
- 41 Mackey RH, Fanelli TJ, Modugno F, *et al.* Hormone therapy, estrogen metabolism, and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11): 2022-2032.

收稿日期: 2018-02-07 修回日期: 2018-05-23  
本文编辑: 罗云梅