中国骨质疏松杂志 2011 年 12 月第 17 卷第 12 期 Chin J Osteoporos, December 2011, Vol 17, No. 12
Published online www. wanfangdate. com. cn doi:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2011. 12. 003

· 论著 ·

芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者的骨密度影响

邢岩 赵晋华 金文雅 姚玉平 顾欣

中图分类号：R737.9 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2011)12-1045-03

摘要：**目的** 评估芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)对绝经后乳腺癌患者骨密度(bone mineral density, BMD)的影响。**方法** 利用双能X线骨密度仪对203例绝经后乳腺癌妇女进行腰椎正位(L_1-L_4)、左侧股骨颈以及左侧全髋的BMD测定,其中103例患者接受了AIs治疗,对照组为100例同年龄段未接受AIs治疗的乳腺癌患者。**结果** 接受AIs治疗患者的腰椎、左股骨颈和左侧全髋三个部位的BMD均显著低于对照组($P<0.05$)。病例组中有67例(65.0%)被诊断为骨量减少,24例(23.3%)被诊断为骨质疏松;对照组中有60例(60.0%)被诊断为骨量减少,19例(19.0%)被诊断为骨质疏松。病例组患者中骨质疏松加骨量减少的总发生率高于对照组,两组间有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 绝经后乳腺癌患者存在不同程度的骨量减少和骨质疏松,芳香化酶抑制剂对乳腺癌患者的骨密度具有负面影响,对接受芳香化酶抑制剂治疗的绝经后乳腺癌患者,应当定期监测其骨密度和采取适当的预防性骨质疏松治疗,以减少骨质疏松和骨折的风险。

关键词：骨质疏松；BMD；DXA；芳香化酶抑制剂；乳腺癌

The effect of aromatase inhibitors on bone mineral density of postmenopausal women with breast cancer

XING Yan, ZHAO Jinhua, JIN Wenya, et al. Department of Nuclear Medicine, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China
Corresponding author: ZHAO Jinhua, Email: zjh1963@gmail.com

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of aromatase inhibitors (AIs) on bone mineral density (BMD) of postmenopausal women with breast cancer (BC). **Methods** BMD of the lumbar, left femoral neck, and the total hip of 203 Chinese postmenopausal women with BC were assessed using dual energy X-ray absorptiometry. Among those, 103 patients were treated with AIs, and 100 age-matched patients did not receive AIs as controls. **Results** BMD of the lumbar, left femoral neck, and the total hip of patients treated with AIs was significantly lower than those in control group ($P<0.05$). In case group, 67 women (65.0%) were diagnosed with osteopenia and 24 women (23.3%) with osteoporosis. While in control group, 60 women (60.0%) were with osteopenia and 19 women (19.0%) with osteoporosis. The total prevalence of osteopenia and osteoporosis in AIs group was higher than that in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Postmenopausal women with BC may have osteopenia and osteoporosis with different degree. AIs negatively affect BMD of postmenopausal women with BC. BMD should be measured periodically and proper therapy should be given to prevent osteoporosis in order to reduce the risk of osteoporosis and bone fracture of patients with treatment of AIs.

Key words: Osteoporosis; Bone mineral density; DXA; Aromatase inhibitors; Breast cancer

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一,全世界每年约有120万妇女罹患乳腺癌,50万妇女死于乳腺癌。尽管我国乳腺癌的平均死亡率低于西方国家,它仍然是导致我国妇女死亡的首位肿瘤[1]。在过去的几十年里,随着肿瘤筛查、早期诊断及治疗的改进,乳腺癌患者的五年生存率有了很大提高。将芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)用于雌激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者是治疗方法的一个重大进步[2]。目前第三代芳香化酶

作者单位：200080 上海,上海交通大学附属第一人民医院
通讯作者：赵晋华,Email:zjh1963@gmail.com

万方数据

抑制剂已成为激素受体阳性的绝经后乳腺癌的一项标准化辅助治疗方法[3]。然而有一些研究显示芳香化酶抑制剂会加速乳腺癌患者的骨量流失[4-6]。由于我国妇女的体质以及饮食习惯与西方妇女不同,因此本研究目的是探讨芳香化酶抑制剂对我国绝经后乳腺癌妇女骨密度的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月至 2011 年 9 月在我院治疗并完成 BMD 测定的绝经后乳腺癌患者为研究对象,每位患者均经活检或手术病理诊断证实。共有 203 名患者纳入本研究,病例组为 103 名雌激素受体为阳性并且接受芳香化酶抑制剂治疗 1 年以上的患者,对照组为 100 名年龄匹配、雌激素受体为阴性并且未接受芳香化酶抑制剂治疗的患者,所有研究对象均为汉族。排除标准为代谢性骨病、骨转移以及在过去一年内接受过其他可能影响骨质代谢的药物治疗。绝经的标准为 55 岁以上并停经 12 个月以上,或者 55 岁以下黄体生成素水平在 30mIU/ml 以下或卵泡刺激素水平在 40mIU/ml 以上[7]。所有患者均详细填写表格、询问病史和体检,在测定 BMD 前测量身高、体重,并根据身高体重计算体重指数(body mass index)。

1.2 双能 X 线骨密度测试(Dual X-ray absorptiometry, DXA)

BMD 测定采用美国 GE 公司生产的 Lunar-Prodigy DXA 骨密度仪(GE Lunar, Madison, WI, USA),由经过规范培训的专人操作,测量受试者仰卧前后位第 1-4 腰椎(L_1-L_4)、左股骨颈(femoral neck, FN)以及左侧全髋(total hip, TH)的 BMD,单位为 g/cm^2。腰椎、FN 及 TH 的变异系数(coefficient of variation, CV)分别为 1.2%、1.5% 及 1.5%。以随机器提供的软件内设置的健康成年女性的 BMD 值作为正常对照值。

1.3 骨质疏松诊断标准

采用 WHO 推荐的诊断标准[8]:受试者 BMD 低于同性别峰值 BMD 平均值的 2.5 个标准差(即 T-score ≤ -2.5)诊断为骨质疏松; -2.5 < T-score ≤ -1.0 为骨量减少;T-score > -1.0 为正常。

1.4 统计分析

用 SPSS11.0 统计软件包,全部数据以平均值正负标准差表示,各组间比较用 t 检验或卡方检验,P < 0.05 为具有统计学意义。

2 结果

表 1 为所有患者的基本资料,共 203 名乳腺癌患者包括 103 例接受 AIs 治疗的患者,100 例未接受 AIs 治疗的患者,病例组和对照组的年龄、绝经年龄、身高、体重及 BMI 没有显著性差异(P > 0.05)。

表 1 患者基本资料

资料	AIs 治疗组 (n = 103)	对照组 (n = 100)	P
年龄(岁)	56.5 ± 8.4	59.1 ± 7.2	0.080
绝经时间(年)	6.4 ± 3.5	8.6 ± 4.3	0.075
身高(cm)	158.0 ± 4.0	164.0 ± 5.5	0.061
体重(kg)	59.4 ± 8.2	60.3 ± 10.5	0.058
BMI(kg/m^2)	24.5 ± 5.8	23.4 ± 3.8	0.054
芳香化酶抑制剂			
来曲唑	50/103(48.5%)	—	—
阿那曲唑	33/103(32.0%)	—	—
依西美坦	20/103(19.4%)	—	—
治疗时间		—	—
1 ~ 5 年	63/103(61.2%)	—	—
≥5 年	40/103(38.8%)	—	—

表 2 为病例组与对照组的腰椎(L_1-L_4)、左侧股骨颈及左侧全髋的 BMD 比较,接受 AI 治疗的乳腺癌患者三个部位的骨密度低于对照组,结果具有统计学意义(P < 0.05)。

表 2 芳香化酶抑制剂组与对照组的骨密度比较

部位	AIs 组	对照组	P
L_1-L_4	0.925 ± 0.201	1.045 ± 0.185	0.030
左股骨颈	0.854 ± 0.252	1.024 ± 0.193	0.015
左侧全髋	0.945 ± 0.235	1.066 ± 0.240	0.018

表 3 为病例组与对照组的骨质疏松与骨量减少的发生率,两组患者中大多数被诊断为骨量减少和骨质疏松。尽管病例组骨质疏松和骨量减少的发生率高于对照组,但没有统计学意义(P > 0.05),但病例组中骨质疏松和骨量减少的总发生率高于对照组,结果有统计学意义(P < 0.05)。

表 3 芳香化酶抑制剂组与对照组的骨质疏松与骨量减少发生率比较(n,%)

诊断	AIs 组(n = 103)	对照组(n = 100)	P
骨量减少	67(65.0)	60(60.0)	0.072
骨质疏松	24(23.3)	19(19.0)	0.082
骨量减少与骨质疏松	91(88.3)	79(79.0)	0.049

3 讨论

在过去的十几年里,由于早期诊断和治疗方法的改善,乳腺癌的生存率已经有了很大提高。乳腺癌中有很大一部分是激素依赖性的,肿瘤细胞上有孕激素和雌激素受体表达,对这部分患者治疗目的之一就是用各种手段包括选择性雌激素受体调节剂、芳香化酶抑制剂、卵巢切除术等降低体内的雌激

万方数据

素水平。

芳香化酶是一种细胞色素 P_{450} 酶复合体，广泛存在于卵巢、肝脏、骨、脂肪等组织中，能够将雄激素的 A 环芳香化，催化雄烯二酮和睾酮等雄激素转化为雌酮和雌二醇。绝经后妇女体内的雌激素主要是靠外周脂肪组织和肾上腺的芳香化酶将雄激素转化而成。芳香化酶抑制剂可通过抑制外周组织芳香化酶活性以降低循环血中的雌激素水平，研究显示芳香化酶抑制剂可以显著降低内源性雌激素合成以及显著提高绝经后乳腺癌患者的无病生存率[9]。美国肿瘤临床学会推荐将第三代芳香化酶抑制剂（来曲唑、阿那曲唑、依西美坦）用于激素受体阳性乳腺癌的辅助治疗。与他莫西芬相比，芳香化酶抑制剂在治疗后 6 周能将雌激素水平降低 99%[10]。

雌激素对骨的保护作用主要在于其对破骨细胞生成的调节作用，它是通过护骨素（osteoprotegerin，OPG）和核因子 κB 受体活化因子配基（receptor activator of nuclear factor kappa B ligand，RANKL）发挥作用的。OPG 是一种分泌型糖蛋白和缺乏跨膜结构域的 TNF 受体（TNFR）家族成员，主要作用是抑制破骨细胞的形成和活性。雌激素可以抑制成骨细胞表面表达 RANK，从而直接抑制骨髓来源的破骨细胞分化所导致的骨吸收。还有证据表明雌激素可以直接诱导 OPG 的产生。因此，雌激素是通过增加 OPG 生成，减少 RANKL 表达来发挥对骨的保护作用的[11,12]。由此可见，芳香化酶抑制剂的应用会降低绝经后妇女体内雌激素水平，从而将大大增加这些患者的骨质疏松发生率和骨折发生的风险。研究表明，在芳香化酶基因敲除（aromatase-knockout，ArKO）小鼠中，由于芳香化酶的缺乏引起雌激素不足，会导致骨骼的表型、生长、质量、微结构、造血等方面异常以及骨骼重塑的增加[13]。

本研究证实接受 AIs 的乳腺癌患者的骨密度显著低于非 AIs 治疗的患者，尽管中国妇女的饮食习惯和体质与西方妇女不同，我们的研究结果与国外一些研究结果一致[14]。本研究另一个发现是两组患者中大部分都患有骨量减少或骨质疏松，虽然 AIs 组和对照组中骨量减少或骨质疏松的发生率没有统计学差异，但 AIs 组中的骨量减少加骨质疏松的总发生率高于对照组，两组间有统计学差异。此外，由于本研究是回顾性的病例对照研究，缺乏用药前两组 BMD 的情况，因此尚不能断定 AI 组骨密度的下降速度是否较对照组更快，但本研究结果可以初步提示绝经后乳腺癌患者是比较容易出现骨量减少或骨质疏松的。导致骨量流失的因素有许多，芳香化酶抑制剂可能只是其中一个危险因素，为了进一步评估芳香化酶抑制剂对骨量流失和骨折危险性的影响，今后我们还需要进行更大样本量的前瞻性研究。

总而言之，芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者的骨密度具有负面影响，乳腺癌患者常存在不同程度的骨量减少和骨质疏松，对接受芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌患者应该定期检测骨密度，并且采取适当的预防性治疗骨质疏松的方法，以降低骨质疏松和骨折的风险，提高乳腺癌患者的生存质量。

【参考文献】

[1] Baoning Zhang. Clinical research of breast cancer: the past and the future. Natl Med J China, 2005, 85:7-8.

[2] Tusquets I, Servitja S, Albanell J. Start strong or switch? Adjuvant endocrine strategies for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer. Biomed Pharmacother, 2009, 63:1-10.

[3] 2008 National Comprehensive Cancer Network, Inc. (NCCN): The NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology (V. 2.2008). Available at: www. nccn. org. Accessed: April 22, 2009.

[4] Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol, 2008, 26:1051-1057.

[5] Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA. 17. J Clin Oncol, 2006, 24: 3629-3635.

[6] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol, 2007, 25: 486-492.

[7] Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition—an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. Eur J Endocrinol, 1994, 130:38-42.

[8] World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report Series, 2003, 921: 1-192.

[9] Bruggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Endocr Rev, 2005, 26:331-345.

[10] Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. Crit Rev Onco Hematol, 2008, 69:73-82.

[11] Chien AJ, Goss PE. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. J Clin Oncol, 2006, 24:5305-5312.

[12] Hamdy NA. Denosumab: RANKL inhibition in the management of bone loss. Drugs Today (Barc), 2008, 44:7-21.

[13] Oz OK, Hirasawa G, Lawson J, et al. Bone phenotype of the aromatase deficient mouse. J Steroid Biochem Mol Biol, 2001, 79:49-59.

[14] Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA. 17. J Clin Oncol, 2006, 24: 3629-3635.

（收稿日期：2011-04-01）

万方数据

芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者的骨密度影响

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 邢岩， 赵晋华， 金文雅， 姚玉平， 顾欣
作者单位： 上海交通大学附属第一人民医院,上海,200080
刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis
年，卷(期)： 2011,17(12)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112003.aspx