

乳腺癌患者术后一年骨质疏松的相关因素分析

李宁娜¹ 林韵颖² 周淑琴¹ 张思伟^{1*}

1. 广东省中医院芳村分院影像科, 广东 广州 510120
2. 广东省中医院大德路总院影像科, 广东 广州 510100

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 09-1183-04

摘要: **目的** 探讨乳腺癌患者术后1年合并骨质疏松症的相关因素。**方法** 选取41例乳腺癌术后1年合并骨质疏松症患者为骨质疏松组(OP组), 年龄53~75岁; 56例骨密度正常的乳腺癌患者为非骨质疏松组(NOP组), 年龄46~64岁。采用美国GE公司产的双能X线骨密度仪测定入组患者左侧股骨颈、腰椎1-4(L₁₋₄)骨密度, 并分析其与年龄、体重指数(BMI)、生产、绝经、绝经年限、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)等的相关性。**结果** OP组年龄、体重指数(BMI)、绝经及绝经年限与NOP组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而两组雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性及是否生产之间比较无明显差异($P > 0.05$)。相关性分析显示腰椎BMD与BMI呈正相关, 而与年龄、绝经年限呈负相关。**结论** 乳腺癌妇女骨质疏松症患病率较高, 年龄、绝经年限、BMI为影响骨质疏松的关键因素。

关键词: 乳腺癌; 骨质疏松症

Analysis of the osteoporosis-related factors in breast cancer women one year after the surgery

LI Ningna¹, LIN Yuning², ZHOU Shuqin³, ZHANG Siwei^{1*}

1. Radiology Department, Fangcun Hospital of Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China
2. Radiology Department, Dadelu Hospital of Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510100, China

Corresponding author: ZHANG Siwei, Email: z_siwei@163.com

Abstract: Objective To identify the related factors of osteoporosis in breast cancer women 1-year after the surgery. **Methods** Forty-one breast cancer patients 1-year after surgery aged from 53 to 75 years old with osteoporosis were selected. Fifty-six breast cancer patients 1-year after surgery aged from 46 to 64 years old with normal bone mineral density (BMD) were selected in the control group. BMD of the lumbar spine and the left femoral neck was detected using dual-energy X-ray absorptiometry (GE, USA). The correlation analysis among age, BMI, reproductive history, postmenopausal time, ER, PR, HER-2, and BMD was performed. **Results** There was significant difference in age, BMI, and *postmenopausal time* between OP group and NOP group ($P < 0.05$). However, there was no difference in ER, PR, HER-2, and reproductive history between the two groups ($P > 0.05$). Correlation analysis indicated that BMD was positively correlated with BMI, but was negatively correlated with age and postmenopausal time. **Conclusion** The prevalence of osteoporosis in women with breast cancer is high. The main influential factors are age, BMI, and postmenopausal time.

Key words: Breast cancer; Osteoporosis

乳腺癌在世界范围内的发病率和病死率均呈上升趋势, 且发病逐渐年轻化, 严重危害女性健康^[1]。由于乳腺癌发病率高, 治愈率高和生存期长, 绝经前和绝经后与治疗相关的雌激素水平下降, 都会造成骨量丢失^[2], 因此, 如何管理、预防、降低乳腺癌患者骨量丢失、骨质疏松的相关问题, 已经成为临床关注的热点问题。本研究对97例乳腺癌患者术后1

年进行骨密度(BMD)测定并对其相关影响因素进行统计分析, 探讨其并发骨质疏松的危险因素。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2012年1月至2016年3月在广东省中医院乳腺科门诊收治的乳腺癌患者97例, 年龄35

* 通讯作者: 张思伟, Email: z_siwei@163.com

~75岁,平均57.8岁,体重指数(body mass index, BMI)17.5~35.1,平均23.50;绝经年限0~25年,平均9.2年,内分泌口服药物治疗87例,未行治疗10例,收集所有患者的临床和病理资料。所有患者均得到病理确诊,检查结果均为手术后1年复查时的结果。排除具有可能影响骨密度和钙磷代谢疾病的患者,排除糖皮质激素、抗癫痫药物、维生素D及钙剂应用者,排除自身免疫系统疾病及急性感染者。

1.2 研究方法

1.2.1 采集所有患者的年龄(岁)、身高(cm)、体重(kg)、乳腺癌病史、绝经(是否)及绝经年限(年)等一般临床资料。

1.2.2 所有受试者均进行ER、PR、HER-2免疫组织化学检测,免疫组织化学采用二氨基联苯氨(DBA)染色法,染色后ER、PR阳性表达为 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞核染色,HER-2阳性表达为 $\geq 30\%$ 的肿瘤细胞呈现完整的细胞膜染色。

1.2.3 采用Hologic Discovery双能X线骨密度仪,测量受试者仰卧前后位腰椎(L₁₋₄)、左腕的骨密度,单位为g/cm²。以随机器提供的软件内健康成年女性的T值取值范围进行判断,根据WHO诊断标准:受检部位只要有一个或一个以上的T值 $\leq -2.5SD$,诊断为骨质疏松;据此本研究将受检患者分为骨质疏松(OP)组与非骨质疏松(非OP)组。

1.3 统计学处理

统计分析用SPSS 13.0软件包完成。计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示。OP组和非OP组间连续变量资料(如年龄、体重、BMI、绝经年限)比较采用t检验;生产、绝经、内分泌治疗、ER、PR、HER-2等计数资料差异性比较采用 χ^2 检验。相关分析采用Pearson和Spearman's相关分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料

两组患者的病例数、年龄、绝经年限、BMI的临床资料,见表1。根据WHO骨质疏松诊断标准本研究患者骨质疏松41例,约占42.2%。骨质疏松组(OP)年龄显著大于非骨质疏松组,绝经年限长于非骨质疏松组,BMI显著低于非骨质疏松组。

2.2 生产、绝经、内分泌治疗对骨质疏松的影响

两组患者生产、绝经、内分泌治疗对骨质疏松的影响,见表2。

表1 OP组与非OP组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between OP group and non-OP group

指标	非OP组 (n=56)	OP组 (n=41)	t值
年龄(岁)	53.02 ± 5.713	64.29 ± 3.777*	-10.993
绝经年限(年)	4.35 ± 2.558	13.95 ± 4.068*	-12.680
BMI(kg/m ²)	24.355 ± 3.3680	22.34 ± 2.67*	3.165

注:OP组与非OP组比较,* $P < 0.05$

表2 生产、绝经、内分泌治疗对骨质疏松的影响

Table 2 Effects of production, menopause, and endocrine therapy on osteoporosis

项目	OP组	非OP组	χ^2	P值
生产				
否	1	4	0.325	0.569
是	40	52		
绝经				
否	0	16	14.028	0.000*
是	41	40		
内分泌治疗				
否	3	7	0.688	0.407
是	38	49		

注:OP组与非OP组比较,* $P < 0.05$

2.3 ER、PR、HER-2对骨质疏松的影响

两组患者相关实验室免疫指标见表3。两组免疫组化ER、PR、HER-2比较差异无统计学意义。

表3 ER、PR、HER-2对骨质疏松的影响

Table 3 Effects of ER, PR, and HER-2 on osteoporosis

项目	OP组	非OP组	χ^2	P值
ER				
阳性	38	51	0.081	0.776
阴性	3	5		
PR				
阳性	29	41	0.073	0.788
阴性	12	15		
HER-2				
阳性	3	7	4.036	0.133
阴性	38	49		

2.4 相关因素分析

以腰椎BMD作为因变量,以年龄、体重指数(BMI)、生产、绝经、绝经年限、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER-2)作自变量,进行Pearson和Spearman's相关分析。结果显示腰椎BMD与年龄、绝经年限呈负相关,与BMI正相关。如表4。

表4 各自变量与因变量BMD的相关性

Table 4 The correlation between BMD and the dependent variables

因变量	年龄 (岁)	绝经年限 (年)	BMI (kg/m ²)
BMD	$r = -0.303^*$	$r = -0.668^*$	$r = 0.287^*$

注:各自变量与BMD值相关,* $P < 0.05$;r为相关系数

3 讨论

3.1 年龄对骨密度的影响

骨质疏松也称骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少,骨组织的微细结构破坏,导致骨质脆性增加和易于发生骨折的全身性疾病^[3],骨质疏松症是一种退化性疾病,随年龄增长,患病风险增加。在骨质疏松的多种影响因素中,年龄为其中主要危险因素之一^[4]。2003年至2006年一次全国性大规模流行病学调查显示,50岁以上人群以椎体和股骨颈骨密度值为基础的骨质疏松症总患病率女性为20.7%,男性为14.4%。研究表明,女性骨密度通常在30~40岁达峰值,40岁以后随年龄增加,骨量将以每年0.20%~0.50%的速度逐年递减^[5,6],在本研究中,非骨质疏松组的年龄明显低于骨质疏松组,腰椎BMD与年龄呈明显负相关关系($r = -0.303$),说明年龄增长是骨质疏松症的危险因素。

3.2 绝经及绝经年限对骨密度的影响

女性在绝经以后,卵巢功能衰退,雌激素水平下降,成骨细胞活性减低,骨形成和钙盐沉积减少,此外,雌激素水平下降,使甲状旁腺激素活性增加,从而使破骨细胞活跃,骨吸收增加,转换加快,导致骨量的快速丢失,造成骨小梁变细,骨皮质结构破坏并渐进性变薄,骨强度下降^[7]。因此,女性绝经后骨量的丢失速度明显加快,每年的丢失率约为1%~2.5%,从而引起骨密度快速降低,毛未贤等^[8]研究发现,绝经后女性腰椎骨密度明显下降,骨质疏松发病率较绝经前明显升高,且随绝经年限延长,腰椎骨密度呈明显下降趋势,骨质疏松发病率呈明显上升趋势。在本研究中,是否绝经在骨质疏松组和非骨质疏松组之间差异有显著性意义($P < 0.05$),非骨质疏松组的绝经年限明显低于骨质疏松组,同时,腰椎BMD与绝经年限呈明显负相关关系($r = -0.668$),说明绝经及绝经年限是骨质疏松的重要影响因素。

3.3 BMI对骨密度的影响

研究^[9]表明,骨密度与体重、身高、BMI呈正相关。其机理可能与身体重量带来的机械压力、肌肉拉力及激素变化等几方面有关。较高的BMI可使骨组织所承受的机械负荷加大,减少骨吸收而刺激骨形成,从而有利于提高骨强度和骨矿物含量^[10]。另外,高BMI者外周脂肪组织中睾酮向雌二醇转化及雄烯二酮向雌酮转化较多,雌二醇和雌酮可刺激

成骨细胞分泌胰岛素样生长因子-1和胰岛素样生长因子结合蛋白-3从而增加骨密度^[11,12]。因此,体重指数较大的人不易发生骨质疏松。在本研究中,BMI在骨质疏松组和非骨质疏松组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),同时,BMI与腰椎BMD呈明显正相关关系($r = 0.287$),说明BMI是骨质疏松的重要影响因素。

3.4 雌激素受体及内分泌治疗对骨密度的影响

雌激素受体(estrogen receptor ER),属激素受体超家族之一,通过与其相应配体雌激素共同作用,在人体中发挥细胞信号传导作用。雌激素通过与雌激素受体结合,直接调节成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收;同时,雌激素与其受体相结合,作用于腺上皮,促使乳腺肿瘤的发生与发展,因此,骨密度与乳腺癌相关机制可能是通过内源性雌激素水平影响的^[13],雌激素及其受体在骨质疏松和乳腺癌的发生中有重要作用,雌激素受体作为雌激素作用的枢纽,被认为是决定骨质疏松危险性的一个重要候选基因^[14]。本研究尝试分析乳腺癌患者ER阳性表达与骨质疏松的相关性,但结果显示ER阳性表达与骨质疏松的发生没有相关性,可能由于病例数限制,或者是骨质疏松的发生与雌激素受体的不同亚型、结构功能区或基因有关,需要以后进一步研究。

绝经后激素受体阳性的乳腺癌患者需要接受内分泌治疗,内分泌药物(芳香化酶抑制剂AI)的副作用可能进一步加重骨量丢失,导致骨密度减低及骨折发生^[15],本研究内分泌治疗在OP组与非OP组之间无显著差异,有可能与病例采集有关,以往研究显示,在乳腺癌人群中,大约2/3乳腺癌患者的乳腺癌组织中雌激素受体表达水平高于常人,本研究中ER阳性表达高达87例,且患者对内分泌治疗有较高的依从性;再者,既往AI对骨质的影响多是分析治疗前后骨密度的变化,当其作为单一因素分析时,作用可能弱化。尽管如此,我们依然要重视AI治疗对于女性乳腺癌患者骨密度的影响,无论是绝经后或是绝经前,内分泌治疗都会降低其体内雌激素水平,影响BMD,增加患者骨质疏松的发生率及骨折风险。

综上所述,年龄增长、绝经年限延长与低BMI是乳腺癌患者术后一年骨质疏松症发生的危险因素,同时,进行内分泌治疗的患者应定期监测骨密度,尽早对骨量丢失及骨质疏松进行干预,提高患者生活质量。

【参 考 文 献】

- [1] 徐小玉,朱海波,王玲. 内分泌治疗对乳腺癌患者骨密度影响的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2013,19(10):1104-1107.
Xu XY, Zhu HB, Wang L. Research progress of the effect of endocrine therapy on bone mineral density in patients with breast cancer. Chin J Osteoporos, 2013, 19 (10) : 1104-1107. (in Chinese)
- [2] 李惠平,刘晓光. 乳腺癌患者骨丢失的管理. 肿瘤防治研究, 2012,39(6):619-622.
Li HP, Liu XG. Management of bone loss in patients with breast cancer. Cancer Prevention and Control Research, 2012,39(6):619-622. (in Chinese)
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011,4(1):2-17.
Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis. Chin J Osteoporosis&Bone Miner Res,2011,4(1):2-17. (in Chinese)
- [4] 李茂蓉,黄薇,欧小虹,等. 绝经后非糖尿病妇女骨质疏松症影响因素的 Logistic 回归和 ROC 曲线分析. 中国骨质疏松杂志, 2016,22(5):540-544.
Li MR, Huang W, Ou XH, et al. Analysis of influential factors of osteoporosis in postmenopausal women without diabetes with logistic regression and ROC curve. Chin J Osteoporos, 2016, 22 (5) : 540-544. (in Chinese)
- [5] 唐厚梅,顾小红,刘迎春. 重庆市4587例健康体检者骨密度测定及结果分析. 国际检验医学杂志, 2013,34(11):1397.
Tang HM, Gu XH, Liu YC. Bone mineral density detection of 4587 people who had taken physical examination in Chongqing and the results analysis. International Journal of Laboratory Medicine,2013,34(11):1397. (in Chinese)
- [6] 李辉,刘唯,黄碧,等. 长沙市社区女性骨骼健康现状及相关因素的调查. 实用预防医学, 2010,17(2):209-212.
Li H, Liu W, Huang B, et al Survey of bone health status its related factors among community women in Changsha. Practical Preventive Medicine, 2010,17(2):209-212. (in Chinese)
- [7] Meczekalski B, Czyzyk A. New forms of estrogenotherapy in postmenopausal osteoporosis. Pol Merkur Lekarski, 2009, 27 : 77-80.
- [8] 毛未贤,张萌萌,高远,等. 2043例35-79岁女性骨密度与绝经年限、体重指数的相关性. 中国妇幼保健, 2016, 31(10):2123-2125.
Mao WX, Zhang MM, Gao Y, et al. Correlation between bone mineral density and menopausal age and body mass index in 2043 35-79 year old women. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(10):2123-2125. (in Chinese)
- [9] Jemtland R, Holden M, Reppe S, et al. Molecular disease map of bone characterizing the postmenopausal osteoporosis phenotype. J Bone Miner Res, 2011, 26(8):1793-1801.
- [10] Pinzon R. The clinical profile and risk factors of postmenopausal lumbar osteoporosis. International Journal of Rheumatic Diseases, 2010, 13:171.
- [11] 曹晶,江霞. 2型糖尿病患者骨密度水平及其相关性的分析. 医学综述, 2014, 20(11):2078-2080.
Cao J, Jiang X. Analysis of the level and influencing factors of bone mineral density in patienis with type 2 diabetes. Medical Recapitulate, 2014, 20(11):2078-2080. (in Chinese)
- [12] 唐卓,秦爱平,赵新兰,等. 绝经后2型糖尿病患者慢性并发症与骨质疏松症关系临床研究. 现代生物医学进展, 2013, 13(15):2955-2958.
Tang Z, Qin AP, Zhao X, et al. Relationship between chronic complications and osteoporosis among postmenopausal women with type 2 diabetes. Mellitus Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13 (15) : 2955-2958. (in Chinese)
- [13] Hulka BS, Moorman PG. Breast Cancer: hormones and other risk factors. Maturitas, 2008, 61(1-2):203-213.
- [14] Slemenda CW, Turner CH, Peacock M, et al. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. Osteoporos Int, 1996, 6(2):178-182.
- [15] Bryce J, Bauer M, Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss. Oncol Nurs Forum, 2011, 38(3):273-276.
(收稿日期:2017-01-12;修回日期:2017-04-03)

(上接第1179页)

- [5] Bayley M, Brooks F, Tong A, et al. The 100 most cited papers in foot and ankle surgery. Foot (Edinb), 2014, 24(1):11-16.
- [6] Baldwin K, Namdari S, Donegan D. 100 most cited articles in fracture surgery. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2013, 42(12):547-552.
- [7] Namdari S, Baldwin K, Kovatch K. Fifty most cited articles in orthopedic shoulder surgery. J Shoulder Elbow Surg, 2012, 21(12):1796-1802.
- [8] Huo YQ, Pan XH, Li QB. Fifty top-cited classic papers in orthopedic elbow surgery: A bibliometric analysis. Int J Surg, 2015, 18:28-33.
- [9] Tas F. An analysis of the most-cited research papers on oncology: which journals have they been published in? Tumour Biol, 2014, 35(5):4645-4649.
- [10] Murray MR, Wang T, Schroeder GD, et al. The 100 most cited spine articles. Eur. Spine J, 2012, 21(10):2059-2069.
- [11] Jessop HL, Rawlinson SC, Pitsillides AA, et al. Mechanical strain and fluid movement both activate extracellular regulated kinase(ERK) in osteoblast-like cells but via different signaling pathways. Bone, 2002, 31(1):186-194.
- [12] Li P, Ma YC, Sheng XY, et al. Cyclic fluid shear stress promotes osteoblastic cells proliferation through ERK5 signaling pathway. Mol Cell Biochem, 2012, 364(1-2):321-327.
- [13] Zhao LG, Chen SL, Teng YJ, et al. The MEK5/ERK5 pathway mediates fluid shear stress promoted osteoblast differentiation. Connect Tissue Res, 2014, 55(2):96-102.
- [14] Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. J Bone Miner Res, 2008, 23(3):860-869.
(收稿日期:2017-01-10;修回日期:2017-02-09)