

〔文章编号〕 1007-0893(2023)12-0113-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.12.035

# 他莫昔芬序贯依西美坦治疗对绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者骨代谢的影响

梁宝珍 张利华 杨宇峰

(东莞市松山湖中心医院, 广东 东莞 523000)

〔摘要〕 目的: 研究他莫昔芬序贯依西美坦治疗对绝经后雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者骨代谢的影响。方法: 选取东莞市松山湖中心医院2017年1月至2020年1月收治的100例ER阳性乳腺癌患者,按照随机分组分为观察组和对照组,每组50例。对照组患者采用他莫昔芬单药治疗,观察组患者进行他莫昔芬序贯依西美坦疗法,比较两组患者治疗前后的骨代谢、血脂、骨密度及子宫内膜厚度。结果: 治疗后,观察组患者血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均低于对照组,血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组患者血清降钙素(CT)、骨碱性磷酸酶(BALP)均高于对照组,骨钙素(BGP)低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者骨密度均低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组患者治疗后的子宫内膜厚度小于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 绝经后ER阳性乳腺癌患者使用他莫昔芬序贯依西美坦治疗,在改善血脂代谢和不增加骨代谢异常发生的同时,减少子宫内膜增生。

〔关键词〕 乳腺癌; 雌激素受体阳性; 他莫昔芬; 依西美坦; 序贯疗法

〔中图分类号〕 R 737.9 〔文献标识码〕 B

乳腺癌多发于女性,对其身心健康会造成严重的不良影响,当前的治疗方式较为多元,如手术治疗、放疗及内分泌治疗等均具有良好的治疗效果,但仍存在复发危险,且对雌性激素有较高的依赖性<sup>[1]</sup>。因此,通过有效控制雌性激素水平,抑制乳腺癌发展及复发成为研究重点。他莫昔芬是分子结构类似于雌激素的一种雌激素竞争抑制剂,其作用原理是通过与乳腺癌细胞表面的激素受体结合,以减少正常雌激素的结合作用,但其对于代谢异常及子宫病变异常效果不佳。依西美坦是目前较常用的第二代芳香酶抑制剂,可以降低血浆中雌激素水平,抑制癌细胞的扩散。本研究通过比较他莫昔芬单药治疗及他莫昔芬序贯依西美坦疗法的效果,以期对绝经后雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌患者治疗提供临床用药依据,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取东莞市松山湖中心医院2017年1月至2020年1月收治的100例ER阳性乳腺癌患者,所有患者均为女性,按照随机分组分为观察组和对照组,每组50例。观察组年龄46~60岁,平均年龄( $54.43 \pm 5.12$ )岁,

病程2~10个月,平均病程( $5.19 \pm 0.98$ )个月,其中保乳术20例,局部切除术30例。对照组年龄46~61岁,平均年龄( $54.98 \pm 5.36$ )岁,病程2~11个月,平均病程( $5.44 \pm 1.03$ )个月,其中保乳术22例,局部切除术28例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)与乳腺癌的诊断标准一致<sup>[2]</sup>:通过血液检查、病理检查和影像学检查确认血液中出现肿瘤标志物,乳房出现特征性癌细胞,及影像学显示存在肿瘤;(2)绝经后ER阳性;(3)参与研究过程中依从性良好;(4)自愿受试且患者家属对研究内容知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)有其他器官癌变;(2)有严重的心血管、造血系统以及内分泌代谢障碍等疾病;(3)对本研究使用的他莫昔芬及依西美坦有不耐受或者过敏情况;(4)入组后无法有效配合治疗及跟踪,中途退出者。

### 1.3 方法

1.3.1 对照组 采用他莫昔芬单药治疗。枸橼酸他莫昔芬片(上海复旦复华药业有限公司,国药准字H31021545)治疗,每日2次,每次10mg,持续服用

〔收稿日期〕 2023-04-13

〔作者简介〕 梁宝珍,女,主治医师,主要从事乳腺甲状腺外科工作。

至少3年。

1.3.2 观察组 进行他莫昔芬序贯依西美坦疗法。前期连续服用枸橼酸他莫昔芬片2年，然后联合服用依西美坦（意大利 PfizerItalia s.r.l, 国药准字 H20160052）治疗，每日1次，每次25 mg，持续服用至少1年。

1.4 观察指标

1.4.1 血清生化指标 治疗前及治疗3年后，使用全自动生化分析仪（迈瑞，型号：BS-280）测定血清总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triglyceride, TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）。

1.4.2 骨代谢指标 治疗前及治疗3年后，使用酶联免疫法，采用全自动酶标仪（南京德铁，型号：HBS-1101）测定血清降钙素（calcitonin, CT）、骨钙素（bone gla-protein, BGP）、骨碱性磷酸酶（bonealkalinephosphatase, BALP）。

1.4.3 骨密度 治疗前及治疗3年后，使用X线骨密度测量仪（美国 GE，型号：LP）分别测量患者第2~4腰椎节段的骨密度。

1.4.4 子宫内膜厚度 使用超声检查仪（荷兰飞利浦，型号：QYG）行经阴道超声检查，分别于治疗前及治疗3年后测定子宫内膜厚度变化并记录。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血脂指标比较

治疗3年后，两组患者血清 LDL-C、TC 及 TG 均下降，血清 HDL-C 均上升，且观察组患者血清 LDL-C、TC 及 TG 均低于对照组，血清 HDL-C 高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表1。

表1 两组患者治疗前后的血脂指标比较 (*n* = 50,  $\bar{x} \pm s$ , mmol · L<sup>-1</sup>)

组别	时间	LDL-C	HDL-C	TC	TG
对照组	治疗前	3.71 ± 0.94	1.14 ± 0.15	7.90 ± 0.98	3.92 ± 0.66
	治疗3年后	2.60 ± 0.59 <sup>a</sup>	1.49 ± 0.27 <sup>a</sup>	4.57 ± 0.91 <sup>a</sup>	2.63 ± 0.47 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	3.78 ± 0.82	1.19 ± 0.22	7.95 ± 0.91	3.95 ± 0.59
	治疗3年后	2.16 ± 0.48 <sup>ab</sup>	1.62 ± 0.40 <sup>ab</sup>	3.96 ± 1.05 <sup>ab</sup>	1.27 ± 0.29 <sup>ab</sup>

注：LDL-C 一低密度脂蛋白胆固醇；TC 一总胆固醇；TG 一三酰甘油；HDL-C 一高密度脂蛋白胆固醇。与同组治疗前比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗3年后比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

治疗3年后，两组患者血清 CT 及 BALP 均升高，BGP 均降低，且观察组 CT 及 BALP 均高于对照组，BGP 低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表2。

表2 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 (*n* = 50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CT/ng · L <sup>-1</sup>	BGP/μg · L <sup>-1</sup>	BALP/IU · L <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	200.18 ± 31.14	11.94 ± 1.21	91.22 ± 18.36
	治疗3年后	246.99 ± 36.42 <sup>c</sup>	9.89 ± 1.27 <sup>c</sup>	107.83 ± 28.22 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	204.10 ± 30.06	11.82 ± 1.38	89.98 ± 19.15
	治疗3年后	267.73 ± 41.50 <sup>cd</sup>	8.77 ± 0.91 <sup>cd</sup>	124.82 ± 33.13 <sup>cd</sup>

注：CT 一降钙素；BALP 一骨碱性磷酸酶；BGP 一骨钙素。与同组治疗前比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗3年后比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后骨密度及子宫内膜厚度比较

治疗3年后，两组患者骨密度均低于治疗前，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），但组间比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；观察组患者治疗后的子宫内膜厚度小于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表3。

表3 两组患者治疗前后骨密度及子宫内膜厚度比较

(*n* = 50,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	骨密度/g · cm <sup>-2</sup>	子宫内膜厚度/cm
对照组	治疗前	0.81 ± 0.08	2.82 ± 0.32
	治疗3年后	0.70 ± 0.05 <sup>e</sup>	3.77 ± 0.92
观察组	治疗前	0.80 ± 0.09	2.94 ± 0.28
	治疗3年后	0.68 ± 0.09 <sup>e</sup>	1.89 ± 0.25 <sup>f</sup>

注：与同组治疗前比较，<sup>e</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗3年后比较，<sup>f</sup>*P* < 0.05。

3 讨论

乳腺癌已经成为当前影响女性生命健康的高发性癌症，尤其是近些年在我国的发病率居高不下，这可能与环境变化，社会压力增加及遗传因素等相关<sup>[3]</sup>，同时也与不良的生活习惯如营养过剩、高脂饮食等有关。其发病初期表现为乳房出现肿块、乳头溢液、腋窝淋巴结肿大等，随着病情加重可能会发生癌细胞转移至多器官病变，患者表现为浑身乏力、厌食消瘦、贫血等<sup>[4]</sup>。当前主要方式为手术治疗后配合长期用药，其中调节内分泌的治疗尤为重要，能够有效抑制肿瘤扩散，从而提高存活率。

他莫昔芬可对雌激素的某些活动进行干扰，起到抗

雌激素的效应, 为 ER 调节剂, 且具有良好的选择性, 主要作用机制是一种雌二醇竞争性拮抗剂, 进入机体后首先与 ER 结合, 无刺激转录作用, 降低受体结合作用<sup>[5]</sup>; 另一作用机制是, 形成的药物-受体复合物受外部影响小, 较为稳定, 能够循环应用不解离, 而且可以通过上调转化减少生长因子  $\beta$  生成, 阻滞肿瘤细胞生长。肿瘤细胞生长离不开蛋白激酶 C, 通过抑制其分泌生长, 同样可以起到抑制肿瘤细胞生长的作用。因此, 他莫昔芬可用于绝经期后呈进行性发展的乳癌的治疗, 也具有抗骨质疏松作用, 这可能与上调能够控制成骨细胞和破骨细胞间的平衡转化生长因子  $\beta$  有关<sup>[6]</sup>。但其对血脂代谢及子宫内膜异常增生等却无拮抗作用, 因此需要其他药物的配合治疗。依西美坦是具有高选择性的芳香化酶抑制剂, 同时其高选择性是其具有高治疗指数的关键, 同时其为人工合成的苯三唑类衍生物, 可阻滞雄激素转化成雌激素, 用于绝经后乳腺癌治疗中可减少机体内雌激素水平, 降低其刺激而导致的肿瘤生长, 具有更强的抗肿瘤效应, 在作用过程中对糖皮质激素、盐皮质激素、甲状腺功能、肾上腺皮质类固醇类物质分泌无抑制作用, 对除癌变乳腺外的其他系统及器官无毒性、诱变性及致癌性等不良影响, 毒副反应较小, 耐受性良好<sup>[7]</sup>。

乳腺癌治疗过程中不但要考虑治疗效果和药物的安全性, 也要考虑对机体整体代谢水平的影响, 如血脂代谢一旦发生异常, 会导致严重的心血管疾病, 不利于病情恢复, 甚至加重病情<sup>[8]</sup>。本研究结果可知, 治疗后两组血脂代谢指标明显改善, 且观察组优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 这源于雌激素可改善血脂代谢, 绝经后女性失去其保护, 更易发生血脂异常, 而依西美坦的自毁性抑制机制使雌激素合成与分泌减少, 同时其代谢产物具有弱雄激素活性, 可有效降低血脂事件风险。

乳腺癌会导致内分泌严重紊乱, 诸多不良反应会体现于骨代谢异常, 导致骨折及骨质疏松的发生。BGP 由骨细胞合成分泌并参与骨矿化过程, 其水平越高表明骨转化率越高。CT 是反应钙磷代谢调节度的指标, 能够表现体内血钙稳定性, 乳腺癌发生后会导致其水平显著上升。BALP 是骨形成的标志物, 与骨生长发育密切相关<sup>[9]</sup>。本研究中, 治疗后两组患者的血清 BGP 均下降, CT 及 BALP 均上升, 且观察组变化较对照组更明显, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 同时治疗后两组患者骨密度均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 表明骨密度的降低与雌性激素的分泌密切相关, 当雌性激素分泌减少时会导致骨密度下降, 该两种药物均会导致骨代谢异常的发生, 但在他莫昔芬贯序依西美坦治疗可降低其

负面影响。

本研究中, 治疗后观察组患者治疗后的子宫内膜厚度小于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。分析原因可能为在癌变发生后患者服用他莫昔芬会转录激活雌激素分泌因子, 随着用药周期增长导致子宫内膜发生不典型增生及增厚, 而依西美坦则能够有效降低雌激素水平, 降低子宫内膜厚度, 同时降低了恶变发生可能性<sup>[10]</sup>。

综上所述, 将他莫昔芬联合依西美坦应用于绝经后 ER 阳性乳腺癌患者治疗, 可以在改善血脂代谢及不增加骨代谢异常发生的同时, 减少子宫内膜增生, 具有较高的临床应用价值。由于本研究所纳入病例数不多, 因此有必要收集更多来自不同医院的病例, 以期为绝经后 ER 阳性乳腺癌患者的治疗提供临床用药依据。在治疗过程中除上述药物治疗外, 还要积极的进行日常生活管理, 如科学合理的运动、营养和膳食等, 才能更好的巩固治疗效果。

#### 〔参考文献〕

- (1) 都兴隆, 张国强. 延长辅助内分泌治疗在激素受体阳性早期乳腺癌治疗中的价值 (J). 现代肿瘤医学, 2018, 26(12): 1942-1945.
- (2) 林锦娜, 刘强. 2019 年 NCCN 乳腺癌临床实践指南更新解读: 乳腺癌局部治疗新进展 (J). 临床外科杂志, 2020, 28(1): 27-30.
- (3) 马瑞, 丰小敏, 李秋婷. 依西美坦新辅助内分泌疗法治疗绝经后乳腺癌临床观察 (J). 山东医药, 2018, 58(27): 72-74.
- (4) 熊荣勤, 吴俊莉. 中老年乳腺癌患者改良根治术后应用抗雌激素药物治疗对子宫内膜超声表现的影响 (J). 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 284-286.
- (5) 毛启新, 孙亚冬, 张崇建, 等. 乳腺癌内分泌治疗对髓系抑制性细胞的影响 (J). 癌症进展, 2019, 17(7): 817-819, 855.
- (6) 孙俊, 廖林, 贾毅敏. 帕博西尼联合他莫昔芬对乳腺癌细胞 T-47D 的作用研究 (J). 重庆医学, 2023, 52(2): 172-176.
- (7) 辛钰, 姜慧慧, 武洪远, 等. 长链非编码 RNA 与雌激素受体阳性乳腺癌患者他莫昔芬耐药关系的研究进展 (J). 当代医药论丛, 2022, 20(4): 8-12.
- (8) 张丹丹, 徐旭东, 罗智勇, 等. 诺雷德联合他莫昔芬对早期乳腺癌血清雌激素、胰岛素样生长因子、E-钙黏蛋白水平及预后的影响 (J). 中华实验外科杂志, 2021, 38(11): 2229-2231.
- (9) 谢雪情, 姚轶群, 张殿龙. 卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂或他莫昔芬治疗绝经前 HR 阳性乳腺癌的研究进展 (J). 大连医科大学学报, 2021, 43(5): 463-468.
- (10) 洪瑞彩, 程俏添, 冯光辉, 等. 他莫昔芬与依西美坦治疗绝经后激素受体阳性乳腺癌的疗效与安全性 (J). 中国医药科学, 2019, 9(23): 80-82.