

· 论著 ·

口服vitD对绝经后乳腺癌内分泌治疗骨密度及相关事件的影响

邱 炜^{1,*} 王雨辰²

1.福建省立医院北院福建省老年医院甲状腺乳腺外科(福建 福州 350000)

2.福建省立医院北院福建省老年医院基本外科(福建 福州 350000)

【摘要】目的 探讨口服维生素D联合内分泌治疗对绝经后乳腺癌患者骨相关事件(SREs)及疼痛数字评分(NRS)、骨密度的影响。**方法** 选取我院外科2021年1月至2022年8月期间随访的110例绝经后乳腺癌患者,通过便利抽样法将患者分为对照组(n=50)和研究组(n=60)。对照组给予单纯内分泌治疗,研究组在单纯内分泌治疗基础上联合给予维生素D治疗。比较两组NRS评分、骨密度(BMD)、血脂水平以及SREs发生率。**结果** 治疗后研究组NRS评分显著优于对照组($P<0.05$);治疗后研究组TG、LDL-C升高水平显著低于对照组($P<0.05$);治疗后研究组BMD降低水平平均显著低于对照组($P<0.05$);研究组SREs发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 维生素D联合内分泌治疗绝经后乳腺癌可有效减轻患者痛苦以及SREs发生率,改善血脂水平,值得临床推广和应用。

【关键词】 维生素; 内分泌治疗; 绝经后乳腺癌; 骨相关事件; 疼痛数字评分; 骨密度; 血脂

【中图分类号】 R977.2+4

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.12.047

Effect of Oral vitD on Endocrine Therapy BMD and Related Events in Postmenopausal Breast Cancer Patients

QIU Wei^{1,*}, WANG Yu-chen².

1.Thyroid and Breast Surgery Department, Fujian Provincial Hospital North Branch, Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

2.Basic Surgery, Fujian Provincial Hospital North Branch, Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Abstract: Objective To explore the effect of vitamin D combined with endocrine therapy on bone-related events (SREs), pain digital score (NRS), and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. **Methods** 110 postmenopausal breast cancer patients who were followed up in our hospital from January 2021 to August 2022 were selected and divided into control group (n=50) and research group (n=60) by convenient sampling. The control group received simple endocrine therapy, while the research group received a combination of vitamin D therapy on the basis of simple endocrine therapy. Compare the NRS score, bone mineral density (BMD), blood lipid levels, and incidence of SREs between the two groups. **Results** The NRS score in the study group was significantly better than control ($P<0.05$); the TG, LDL-C was significantly lower after treatment than control ($P<0.05$); the BMD was significantly lower after treatment ($P<0.05$); and the SREs was significantly lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Vitamin D combined with endocrine treatment for postmenopausal breast cancer can effectively reduce the pain and incidence of SREs in patients, and improve the blood lipid level, which deserves clinical promotion and application.

Keywords: Vitamins; Endocrine Therapy; Postmenopausal Breast Cancer; Bone-related Events; Pain Digital Score; Bone Mineral Density; Blood Lipids

乳腺癌是现代女性中较为常见的一种恶性肿瘤,以乳房肿块为主要表现,有些患者可能会出现骨相关事件(skeletal related events, SREs),导致生活质量下降,生存期明显缩短^[1]。近年来随着外科手术、放化疗、辅助内分泌治疗等系列疗法的不断完善,使得乳腺癌患者的无病生存期和总生存时间得到了明显延长,其中内分泌辅助疗法是目前国内最受欢迎的一种^[2]。然而,乳腺癌内分泌治疗可能会引起骨质流失或骨质疏松,关节疼痛等症状,影响大部分服药女性的正常生活,如果不及及时有效地进行干预,可能会加速患者骨量丢失的速度,增加骨质疏松和骨折的危险,对患者的生存及治疗造成不利的影响,导致内分泌治疗的失败,甚至加重病情的恶化^[3]。因此如何有效预防乳腺癌患者治疗相关的骨量丢失是目前临床上亟待解决的难点。目前已有一些研究显示,补充维生素D可以有效降低患者机体骨量丢失,进而降低骨质疏松性骨折的发病率,减轻患者的痛苦,提高患者生存品质^[4]。以往大部分研究是针对口服药物后对患者初期骨量或化疗后骨丢失水平的影响,基于此,本文主要针对维生素D联合内分泌治疗对绝经后乳腺癌患者骨密度及其骨相关事件的影响分析,现详情如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取我院外科2021年1月至2022年8月期间随访的110例绝经后乳腺癌患者,通过便利抽样法将其分为对照组(n=50)和研究组(n=60)。其中对照组患者年龄46~64岁,平均

(49.63±5.42)岁,绝经年龄46~60岁,平均(46.12±3.35)岁,体重50~67kg,平均(56.15±5.14)kg,身高155~176cm,平均(161.03±6.12)cm,白天户外活动时间>1h者26例,≤1h者24例;研究组患者年龄47~63岁,平均(51.76±5.21)岁,绝经年龄45~59岁,平均(47.12±4.35)岁,体重51~66kg,平均(58.02±5.26)kg,身高154~175cm,平均(160.03±6.32)cm,白天户外活动时间>1h者33例,≤1h者27例;两组患者性别、年龄、绝经年龄、体重、身高、骨密度比较差异具有可比性($P>0.05$)。

1.2 病例纳入和排除标准

纳入标准: 均经手术病理确诊为乳腺癌者;判定绝经的标准参照2021-CSCO指南^[5];年龄45-65岁;雌激素受体或孕激素受体阳性;患者和家属同意本研究。排除标准:合并严重心肝脾肾等严重脏器功能不全;具有内分泌疾病史或骨代谢疾病者;治疗期间服用与本研究不相关药物以及影响骨代谢药物者;家属和患者任何一方不同意本研究且临床资料不全者。

1.3 治疗方法 两组患者均给予基础治疗(手术及常规化疗),同时给予两组患者合理的饮食指导及运动指导,嘱咐均衡膳食。对照组在此基础上进行单纯内分泌治疗,即给予来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H19991001)口服,每天1次,每次2.5mg。研究组在对照组的基础上联合加用维生素D滴剂(国药控股星鲨制药(厦门)有限公司生产,国药准字H35021450,剂型:胶囊型,规格:400单位/粒)口服,400单位/次,1次/d。两组均

【第一作者】邱 炜,女,主治医师,主要研究方向:乳腺癌。E-mail: jurs20230629@163.com

【通讯作者】邱 炜

治疗12个月。

1.4 疼痛数字评分准则 疼痛数字评分量表^[6](numerical rating scale,NRS)评分将疼痛划分为10个等级,患者可根据数字对应的疼痛等级自行做数字评分,可以更好对疼痛等级做出数字化、精细化评估,评分准则:①0分:无疼痛;②1-3分:轻度疼痛;③4-6分:中度疼痛;④7-10分:重度疼痛。分数越高表明疼痛越剧烈,重度疼痛可以严重影响到日常生活。如果不应用疼痛干预措施,疼痛难以缓解。

1.5 血脂指标测定 在治疗前与治疗12个月后于清晨抽取患者空腹静脉血6mL,在4℃下2000r/min,离心20min(离心半径15cm),分取上清液送检,使用酶比色法及配套试剂盒检测甘油三酯(glycerin trilaurate, TG)、总胆固醇(cholesterol total, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)以及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。

1.6 骨密度测定 于治疗前以及治疗12个月后使用美国GE公司的Lunar prodigy双能X线骨密度仪测量患者腰椎、股骨颈的骨密度(bone density, BMD),腰椎及股骨颈的变异系数(coefficient of variation, CV)分别为1.2%、1.5%。以软件内设置的随机器提供的健康成年女性的BMD值作为正常对照值。

1.7 SREs记录 记录患者SREs的发生情况,以便统计分析,包括骨痛、病理性骨折及高钙血症等。

1.8 统计学分析 采用SPSS 22.0软件对本次实验数据进行分析,其中SREs发生率用n(%)表示,组间、组内比较采用 χ^2 检验;NRS得分、血脂水平、BMD水平以($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内治疗前后比较均采用t检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组NRS评分 治疗后3、6、12个月,研究组患者NRS评分均显著优于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组血脂水平比较 治疗12个月后,两组TG、LDL-C水平均明显升高($P<0.05$),研究组TG、LDL-C升高水平较对照组更低($P<0.05$);TC、HDL-C水平均无明显变化($P>0.05$),见表2。

2.3 两组BMD水平比较 两组治疗12个月后,两处BMD较治疗前均明显降低($P<0.05$),但研究组BMD降低水平低于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组SREs发生率比较 研究组SREs发生率(12.73%)明显低于对照组(49.09%)($P<0.05$),见表4。

表1 对比两组患者NRS评分

组别	n	NRS评分(分)		
		治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后12个月
对照组	50	2.28±0.76	1.34±0.63	0.51±0.36
研究组	60	1.42±0.72	0.86±0.54	0.23±0.11
t		6.082	4.302	5.717
P		<0.001	<0.001	<0.001

表2 对比两组患者血脂水平(mmol/L)

组别	n	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照组	50	治疗前	1.50±0.89	5.19±1.05	3.11±0.95	1.37±0.33
		治疗后	2.19±1.21 ^a	5.27±1.03	4.15±0.91 ^a	1.41±0.31
t			3.346	0.402	5.863	0.655
P			0.001	0.687	<0.001	0.514
研究组	60	治疗前	1.49±0.92	5.18±1.02	3.09±0.94	1.38±0.32
		治疗后	1.89±1.08 ^{ab}	5.20±1.04	3.45±0.90 ^{ab}	1.40±0.30
t			2.067	0.102	2.052	0.338
P			0.041	0.919	0.043	0.736

注:与同组治疗前比较:^a $P<0.05$;与对照组同时间比较:^b $P<0.05$ 。

表3 对比两组患者BMD水平

组别	n	时间	腰椎(g/cm ²)	股骨颈(g/cm ²)
对照组	50	治疗前	0.76±0.09	0.75±0.06
		治疗后	0.60±0.08 ^a	0.62±0.05 ^a
t			9.854	12.344
P			<0.001	<0.001
研究组	60	治疗前	0.75±0.08	0.76±0.07
		治疗后	0.69±0.07 ^{ab}	0.72±0.06 ^{ab}
t			4.185	3.227
P			<0.001	0.002

注:与同组治疗前比较:^a $P<0.05$;与对照组同时间比较:^b $P<0.05$ 。

表4 对比两组患者SREs发生率 [n (%)]

组别	n	骨痛	病理性骨折	高钙血症	总发生率
对照组	50	9(18.00)	6(12.00)	9(18.00)	24(48.00)
研究组	60	4(6.67)	1(1.67)	2(3.33)	7(11.67)
χ^2					17.788
P					<0.001

3 结果

乳腺是人体多种内分泌激素的靶器官,受雌激素、孕激素以及泌乳素等多种激素的影响,且雌激素和雌二醇均会对乳腺上皮细胞造成刺激,导致乳腺癌的发生^[7-8]。根据流行病学资料,乳腺癌在我国妇女中的发病率居高不下,内分泌治疗是目前国内临床针对乳腺癌患者治疗的主要手段之一^[9]。在临床上,医师对治疗药物的选择除去看疗效外,还需观察其对机体其他代谢是否有影响,其中芳香化酶抑制剂是一种常见的用于绝经后乳腺癌患者的内分泌治疗药物^[10]。来曲唑即是现如今临床上较为有效的芳香化酶抑制剂,它可以通过抑制雄激素向雌激素转变的芳香化环节,降低患者机体内的雌激素含量,最终达到对乳腺癌的治疗^[11-12]。但雌激素对患者机体情绪和骨密度等方面的调控均有着很大的影响,若绝经后乳腺癌患者接受内分泌治疗并受其影响,使得机体内雌激素水平急剧下降,升高机体TG、LDL-C水平、降低骨密度,会大大提高患者心脑血管疾病、骨质疏松以及骨折的发病几率^[13-14]。因此为减轻患者痛苦,临床需要进一步研究改善绝经后乳腺癌患者在长期接受内分泌治疗后产生的各种副作用的治疗方法,以提高患者的生活质量。此外,乳腺癌患者的骨健康也与机体维生素D水平含量相关^[15]。部分研究显示^[16],在晚期乳腺癌患者中,机体内维生素D缺乏的现象十分普遍,且与腰椎的BMD下降有一定关系,BMD水平与继发骨折发生的概率有一定的关系,同时BMD也是评价骨丢失的重要因素之一。

维生素D的缺乏或不足不仅会对BMD产生影响,还可削弱患者的肌肉力量,增加摔跤的风险,间接地对患者骨健康造成不利的影响^[17]。鉴于此,临床医务人员应更进一步关注乳腺癌患者维生素D缺乏或含量不足的现象。本研究采用维生素D联合内分泌治疗绝经后乳腺癌患者,结果显示,治疗后3、6、12个月研究组NRS评分均优于对照组($P<0.05$),提示维生素D联合内分泌治疗可发挥协同作用,减轻患者痛苦。此外,研究组TG、LDL-C的升高水平显著低于对照组($P<0.05$),由此可说明在内分泌药物治疗的基础上补充维生素D可减轻雌激素水平降低给机体带来的不良影响,减少患者外周血管疾病、脑血管疾病以及骨折的发生风险。临床有研究表明,在50岁左右的人群中,补充维生素D可以降低平均0.54%的髌部骨量丢失,而在腰椎的骨量丢失中也可降低1.19%。在本研究中,治疗后研究组BMD水平均显著高于对照组($P<0.05$),且研究组SREs发生率明显低于对照组($P<0.05$)。推测维生素D联合内分泌治疗乳腺癌不仅能够有效减少患者骨量的丢失,机体内维生素D水平的升高还可改善患者平衡性,从而降

低其摔跤的发生率,进一步减少患者骨质疏松骨折的情况,使得骨折以及其他SREs的发生率下降,并且对于患乳腺癌经内分泌治疗这样预期骨折发生率较高的人群,使用补充维生素D的方法预防骨质疏松性骨折是一种成本效益比较高的方法^[18-19]。同时本研究为控制文章的变量,在一般资料中所描述的两组患者户外活动的分类,在统计学的计算比较下无明显统计学差异,可能由于样本量过小、分层不合理或者绝经后女性生成维生素D的能力减弱等,具体原因仍有待临床进一步研究。

综上所述,维生素D联合内分泌治疗绝经后乳腺癌可有效减轻患者痛苦以及SREs发生率,改善血脂水平,值得临床推广和应用。

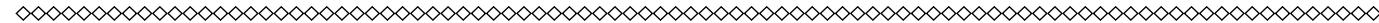
参考文献

[1] 郑洁,王建东,刘晖,等. 乳腺癌组织中RBM38基因表达的临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(1): 50-51, 54.
[2] 熊尚婉,陈琦,许文林. MicroRNA与乳腺癌干细胞的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 295(13): 167-169.
[3] 王志超,鲍双振,杨进强,等. 阿托伐他汀联合活血降浊汤对绝经后乳腺癌经内分泌治疗患者血脂、心血管事件及骨密度的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(8): 826-829, 835.
[4] 孔令泉,伍娟,田申,等. 关注乳腺癌患者维生素D缺乏/不足及相关甲状旁腺功能亢进症的防治[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(5): 353-357.
[5] 黄香,蒋梦萍,包胜南,等. 2021年CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3): 209-215.
[6] 代维,冉伟,骆艺菲,等. 不同麻醉和术后镇痛方法对乳腺癌手术病人术后早期恢复质量的影响:前锯肌平面阻滞的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(2): 213-217.
[7] Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses[J]. Neoplasia, 2020 Dec; 22(12): 663-678.
[8] 李丹娟,陈玮,周兴平,等. 绝经后乳腺癌与血清性激素及胰岛素样生长因子的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(23): 60-62.

[9] Kreipe HH. Neuroendokrine Differenzierung beim Mammakarzinom [Neuroendocrine differentiation in breast cancer][J]. Pathologe, 2019, 40(Suppl 3): 325-330.
[10] 梁丽春,莫春生,李娟娟,等. 补肾法对乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗所致骨丢失的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(3): 344-349.
[11] 瞿文超,万华,吴雪卿,等. 健脾益肾法对绝经后乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗引起骨丢失的影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(7): 983-985.
[12] 孙婧,王琴,汪麟,等. 绝经后早期乳腺癌接受芳香化酶抑制剂治疗后骨丢失的前瞻性研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(5): 403-407.
[13] 张萌萌. 雌激素与雌激素受体骨代谢调节作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(05): 704-708.
[14] 薛亭,万华. 芳香化酶抑制剂对乳腺癌患者骨密度的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(1): 122-125.
[15] Slepicka PF, Cyrill SL, Dos Santos CO. Pregnancy and breast cancer: pathways to understand risk and prevention[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(10): 866-881.
[16] 韩雪,林杉,赵子伟. 血浆钙离子、25-羟基维生素D、CaSR及E-cadherin在乳腺癌中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(1): 47-50.
[17] 梁欢,征宗梅,杨学攀,等. 维生素D对乳腺癌细胞及乳腺癌干细胞凋亡的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(6): 877-882.
[18] 周志伟,尹志辉,刘继勇,等. 乳腺癌患者维生素D水平及其与传统肿瘤标志物的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 262(7): 73-75.
[19] 陈梅林,苏贞绍,颜永清,等. 维生素D联合Ki67在三阴性乳腺癌预后中的价值[J]. 现代医学, 2020, 326(8): 39-45.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)



(上接第111页)

塞的发生。本研究中,发生组髂动脉扭曲 $\geq 60^\circ$ 的人数占比高于对照组,提示其为影响因素之一。雍恒^[1]等研究中提到,髂动脉扭曲 $\geq 60^\circ$ 是EVAR术后髂支闭塞的独立危险因素,与本研究结果一致。秦稳稳等^[6]研究中提到,腹主动脉瘤患者经EVAR术后发生髂支闭塞与受髂支支架远端口径放大率有关。本研究中,发生组髂支支架远端口径放大率 $\geq 15\%$ 的人数占比高于对照组,髂支支架远端口径放大率 $\geq 15\%$ 是术后髂支闭塞的影响因素。过大的髂支支架放大率导致支架不能完全展开,覆膜内皱从而引起狭窄,增加髂支闭塞的发生风险^[7-8]。

髂支闭塞的重要诱因之一为血栓,机体凝血-纤溶系统失衡是血栓形成的主要原因之一。D-二聚体与机体凝血-纤溶系统密切相关,在维持正常的血液循环中起重要作用^[9-10]。D-二聚体异常升高时,机体可能处于凝血状态,容易导致血栓的发生,进而诱发髂支闭塞^[11]。FIB在血液凝固过程中起关键作用,FIB异常升高会使血液呈高凝状态,FIB及降解产物沉积可能导致病理性的血栓,增加腹主动脉瘤患者EVAR术后髂支闭塞的发生风险^[12]。本研究中,发生组D-二聚体及FIB水平显著高于对照组,D-二聚体D-二聚体 $>1.89\text{mg/L}$ 、FIB $>2.95\text{g/L}$ 是腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的危险因素。胡鲁东等^[13]研究中提到,血清D-D、FIB水平可用于预测腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的发生。与本研究结果一致。

综上,腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的影响因素为D-二聚体及FIB水平、髂动脉扭曲 $\geq 60^\circ$ 、患者术前髂动脉狭窄 $\geq 50\%$ 、髂支支架远端口径放大率 $\geq 15\%$,可用于指导临床采取相应干预措施,以降低髂支闭塞的发生率,改善患者预后。本研究仍存在不足之处:对研究对象的选取不能做到完全随机,可能会对研究结果造成选择性偏差等。

参考文献

[1] 雍恒,方青波,王斌,等. 腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的危险因素分析[J]. 腹部外科, 2020, 33(1): 77-82.
[2] 吴伟滨,王冕,李梓伦,等. 腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的原因和处理:单中心10年经验[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2023, 15(3): 221-225.
[3] 中华医学会外科学分会血管外科学组,郭伟,陈忠,等. 腹主动脉瘤诊断和治疗中国专家共识(2022版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(4): 8.
[4] 厉祥涛,张欢,牛帅,等. 腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的诊疗现状[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(12): 1093-1096.
[5] 袁丁,赵纪春,王家嵘,等. 2018年美国血管外科学会(ASVS)腹主动脉瘤诊治临床实践指南解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(12): 1273-1280.
[6] 秦稳稳,李静,越帅. 基于logistic回归分析腹主动脉瘤EVAR术后髂支闭塞的因素[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(9): 72-74.
[7] 邹君杰,焦元勇,缪苏宇,等. 腹主动脉瘤腔内修复术后髂支闭塞的原因分析及治疗经验[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2022(1): 14.
[8] 韦学,满育平,赵晓英. 16层螺旋CTA术前评估主动脉夹层及动脉瘤腔内隔绝术的价值[J]. 罕少疾病杂志, 2013, 20(1).
[9] 陈椿慧. 血浆D-二聚体、凝血指标在妊娠期高血压患者中的相关性以及对妊娠结局的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(7): 52-53.
[10] 陈波,李广洪,白波,等. 低分子肝素辅助治疗D-二聚体升高的新生儿继发性肺动脉高压的疗效[J]. 儿科药理学杂志, 2024, 30(6): 33-37.
[11] 宋金玲,时雅辉,梁可可,等. 脑静脉系统血栓形成123例临床表现和影像学特点[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(3): 4.
[12] 信亮亮,温智. 缺血性结肠炎患者应用CT腹部检查+肠系膜上动脉CTA联合凝血四项检测的早期诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(6): 139-140.
[13] 胡鲁东,李子军,李永兴,等. 血清纤维蛋白原、D-二聚体水平对腹主动脉瘤患者腔内修复术后发生髂支闭塞的预测价值[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2023, 9(2): 214-219.

(收稿日期: 2024-06-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)