

他莫昔芬诱发的非酒精性脂肪性肝病的研究进展

颜美莹, 张清媛

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 他莫昔芬是治疗激素受体阳性乳腺癌的一种抗雌激素类药物, 被广泛地应用于临床。国内外的许多临床研究和动物实验已经证实他莫昔芬可以诱发非酒精性脂肪性肝病。全文主要对他莫昔芬的治疗现状及其诱发的非酒精性脂肪性肝病的流行病学、发病机制、诊断、预后因素、对乳腺癌预后的影响以及预防和管理进行系统全面的综述。

关键词: 他莫昔芬; 非酒精性脂肪性肝病; 乳腺癌

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)03-0214-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A010

Research Progress in Tamoxifen-induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease

YAN Mei-ying, ZHANG Qing-yuan

(Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Tamoxifen is a widely used anti-estrogen drug for hormone receptor positive breast cancer patients. Many domestic and international animal studies and clinical researches have proved that tamoxifen can induce nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). This paper reviews the research progress on current status of tamoxifen treatment, the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and management of tamoxifen-induced NAFLD, predictive factors of NAFLD and the relationship between NAFLD and survival outcomes in patients with breast cancer who were treated with tamoxifen.

Key words: tamoxifen; nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); breast cancer

乳腺癌是女性发病率最高的癌症, 2012 年全球约有 170 万例患者, 其中 521 900 例患者死于乳腺癌^[1]。在美国, 每年每 100 000 人中有 200 人诊断为乳腺癌, 其中有 2/3 的患者是雌激素受体 (ER) 阳性, ER 阳性患者的数目在 2009~2016 年间呈不断上升趋势^[2]。在中国, 乳腺癌是城镇地区女性发病率最高的癌症, 在农村地区排在第 4 位。中国女性患者平均首诊年龄为 45~55 岁, 低于西方国家^[3]。流行病学研究表明, 大约 60% 的中国女性患者在诊断出乳腺癌时处于绝经前期^[4]。大部分的乳腺癌患者是激素受体阳性^[5]。激素受体阳性乳腺癌患者几乎都会接受内分泌治疗, 作为其疾病早期和/或进展期标准治疗的一部分^[6]。

1 他莫昔芬的治疗现状及副作用

他莫昔芬是一种选择性 ER 调节剂, 主要作用于 ER, 对于不同的靶组织, 它既可以起到兴奋剂的作用也可以起到拮抗剂的作用^[7]。对于 ER 阳性的乳腺癌患者, 他莫昔芬是辅助内分泌治疗的主要选择, 推荐剂量为 20mg/d。对于雌激素敏感的乳腺癌患者, 无论是处于绝经前还是绝经后, 他莫昔芬都可以改善其预后, 所以被广泛地应用于临床^[8]。乳腺癌患者服用他莫昔芬治疗 5~10 年, 能够减少乳腺癌复发和死亡风险^[9,10]。尽管患者对于他莫昔芬的治疗耐受良好, 但是在治疗开始的前 2 年大约有 43% 的女性患者会诱发脂肪肝^[11]。他莫昔芬的副作用主要包括增加了子宫内膜息肉、子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险^[12]。研究表明, 随着他莫昔芬的使用, 乳腺癌

收稿日期: 2016-03-29; 修回日期: 2016-04-20
通讯作者: 张清媛, E-mail: 13313612989@163.com

患者罹患糖尿病的风险也在增加。Sun 等^[13]一项 22 257 例乳腺癌患者的回顾性研究显示,相对于未使用他莫昔芬的乳腺癌患者组,他莫昔芬治疗组的乳腺癌患者显著地增加了糖尿病的发病风险(HR=1.31,95%CI:1.19~1.45)。他莫昔芬引起的严重不良反应比较少见,但是血栓栓塞、子宫内膜癌、阴道出血和其他不良反应的伴发风险是逐渐增加的^[14]。长期的他莫昔芬治疗会增加非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的发病风险,尤其是对于那些已经存在新陈代谢紊乱的女性^[15]。Lin 等^[16]完成了一项随机的前瞻性研究,将 353 例绝经后激素受体阳性的早期中国女性乳腺癌患者随机分组到他莫昔芬组和阿那曲唑治疗组,随访 3 年后的结果显示,阿那曲唑组的脂肪肝的发病率要低于他莫昔芬组(14.6% vs 41.1%, $P<0.0001$;RR=0.30,95%CI:0.21~0.45),他莫昔芬可增加肝功能紊乱的发生率^[16]。

2 他莫昔芬诱发 NAFLD 的流行病学研究

NAFLD 的定义为过量的脂肪累积在肝脏,即超过 5%的肝细胞可见细胞内的甘油三脂的积聚或者至少肝脏体积或重量的 5%发生脂肪变性,男性摄入小于 30g/d 的酒精,女性摄入小于 20g/d 的酒精^[17]。在生理条件下,这些脂质可以用于产能,作为细胞膜合成的原料,但是一旦过量累积,则会导致肝细胞的损伤^[18]。NAFLD 属于慢性肝病的一种,主要特征是肝脏中异常脂肪的出现,脂肪变性。病变范围是从简单的脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(NASH),纤维变性程度可以不同,严重者甚至可以进展成肝硬化和终末期的肝病,包括肝细胞癌(HCC)^[19]。NAFLD 主要伴随着肥胖,胰岛素抵抗(IR)/2 型糖尿病(T2DM)和代谢综合征^[19]。在一项意大利的多中心的、前瞻性的、随机双盲安慰剂对照试验中,一共入组 5408 例女性乳腺癌患者,一半患者筛入 20mg/d 他莫昔芬组,另一半患者筛入 20mg/d 安慰剂组,5 年后,经过随访有 52 例患者发展成 NAFLD(其中,他莫昔芬组 34 例,安慰剂组 18 例),与安慰剂组比较,HR 为 2.0。结果还显示他莫昔芬诱发的 NASH 的主要危险因素是肥胖(向心性)、高脂血症和糖尿

病^[20]。闫永红等^[21]对 217 例乳腺癌术后服用他莫昔芬的患者,进行了肝脏彩色多普勒超声检查随访,发现他莫昔芬治疗后,有 136 例(66%)患者出现 NAFLD,且不同年龄组间他莫昔芬治疗致 NAFLD 患病率存在明显差异,41~60 岁年龄组脂肪肝患病率明显高于 30 岁以下年龄组,与 30 岁以后随年龄增加雌激素水平的下降及他莫昔芬的雌激素拮抗作用可能相关,除此之外还与患者饮食、运动等生活习惯也有一定关系。宋涛等^[22]对 36 例乳腺癌术后口服他莫昔芬致 NAFLD 患者的 CT 及临床资料进行了回顾性分析,发现他莫昔芬所致的 NAFLD 中以轻度弥漫性脂肪肝最为多见(占 47.2%),8 例患者停药并于 3 个月~1 年后复查,其中 6 例好转,2 例恢复正常,提示这些 NAFLD 主要是由他莫昔芬引起的。

3 他莫昔芬诱发 NAFLD 的发病机制

研究表明,他莫昔芬能够增加肝脏脂肪含量,通过阻碍雌激素维持肝脏脂质内稳态的作用,上调脂质 β 氧化基因的表达,但其确切的机制尚还不明确^[23]。关于 NASH 的发病机制,“二次打击”的理论假说多次被提出,脂肪在肝脏的累积形成了“第一次打击”,脂肪的累积使肝脏更容易受到内毒素和缺血再灌注的损害,从而引起肝脏的胰岛素抵抗。甘油二脂酰基转移酶 2(DGAT2)参与甘油三脂合成的最终步骤和限速反应,活性氧(ROS)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)形成了“第二次打击”,其中脂肪酸能够传递这两次“打击”^[24]。

线粒体在他莫昔芬诱发的肝毒性中的作用一直存在争议。ER α 和 ER β 都存在于线粒体中,尽管其功能尚未完全明确,但是已知的功能是雌激素能够影响细胞中的 β 氧化活性^[25]。ER α 除了能间接影响线粒体中某些蛋白基因的转录,还能对其有直接作用。一项蛋白质组学研究表明,线粒体蛋白能够作用于线粒体的 ER α , 其中一个线粒体蛋白 HADH β 通过与 ER α 之间相互作用,促进雌激素增加细胞的 β 氧化能力。该研究最终证明了他莫昔芬能够影响 HADH β 和 ER α 之间的关系,从而反过来降低 β 氧化的活性^[26]。一项鼠的动物实验表明他莫昔芬能够积聚在线粒体,修复 β 氧化和呼吸作用,通过抑制 CPT 1 即线粒体脂肪酸 β 氧化的限速酶,也能抑制

拓扑异构酶,最终逐渐地使肝线粒体DNA消失^[27]。相反地,在HepG2(人肝细胞恶性肿瘤细胞株)细胞培养的体外实验中发现,他莫昔芬对CPT 1表达的影响不显著^[28]。另外一项鼠的动物模型实验研究显示,他莫昔芬不能影响甘油三酯的分泌和脂肪酸的氧化^[29]。还有研究表明,氧化应激似乎在他莫昔芬诱发的肝细胞毒性中起作用^[29]。

除了影响脂肪酸 β 氧化,他莫昔芬可以通过增加脂肪酸合成而导致脂质的累积。研究表明,在HepG2细胞中,他莫昔芬能3倍地增加胆固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)的表达,继而上调了参与脂肪酸合成的SREBP-1c的反应基因的表达^[28]。Zhao等^[28]为研究他莫昔芬诱发肝脂肪变性的机制和作用,通过体外培养HepG2细胞株,在72h内予以不同浓度的他莫昔芬。结果显示诱发肝细胞脂肪变性和增加肝细胞的TG;上调SREBP-1c、FAS、ACC、SCD和MTP mRNA的表达分别是300%、600%、70%、130%和160%;上调对应蛋白的表达;对于HepG2细胞的增殖影响不显著。最终证明他莫昔芬通过上调SREBP-1c和下游的靶基因(FAS,ACC和SCD),在体外能够诱发肝细胞脂肪变性和增强脂肪酸合成,这可能是他莫昔芬诱发肝细胞脂肪变性的重要机制^[28]。

4 他莫昔芬诱发NAFLD的诊断

对于药物诱发的肝损害的诊断是比较困难的,如果最开始的临床表现是肝脏转氨酶(ALT,AST)的升高伴或不伴黄疸,则应该考虑疾病的来源是肝脏还是胆道或者是混合的。药物诱发的肝损害的鉴别诊断有很多,包括病毒性、自身免疫性、代谢性疾病以及遗传病^[29]。

NASH的临床特征通常是非特异的。许多研究者致力于用生物标志物的检测来诊断NASH,主要是通过检测血清特异性的标志物,如肝坏死、肝纤维化、细胞因子、脂肪因子、胰岛素抵抗和凋亡的标志物,这些标志物都与NASH的发病机制相关^[30]。转氨酶在肝脏疾病的诊断中很常用,但是需要进行排除诊断^[30]。CT扫描也是很有必要的,但肝活组织检查仍是诊断和监测他莫昔芬诱发NASH的金标准^[15]。然而,肝活检不能被常规使用^[31]。目前,诊断NAFLD

的首选检查是腹部超声,它的特点是无创、价格便宜且应用广泛,对于诊断脂肪性肝炎有60%~94%的敏感度和66%~97%的特异性^[32]。

有研究报道显示,NAFLD患者有着高MPs(微颗粒)水平,MPs来自巨噬细胞/单核细胞(CD14+)和恒定型自然杀伤细胞。MPs水平与血清ALT水平和NASH的组织学严重程度明显相关^[33]。通过使用蛋白质组学的方法,检测血液中的MPs,可以用于鉴别NASH和NAFLD^[34]。另外一个新的用来诊断NASH的技术是通过检测呼吸中呼出的挥发性有机物(VOCs)用于评估患者是处于健康状态还是疾病状态^[35,36]。许多研究证实了脂肪因子与NAFLD相关,循环脂肪因子的检测也许可以成为诊断NAFLD的又一项手段^[37]。

5 他莫昔芬诱发NAFLD的预测因素

Elefsiniotis等^[38]一项关于他莫昔芬治疗前就已经罹患脂肪肝的乳腺癌患者在使用他莫昔芬治疗后诱发的肝细胞毒性的研究显示,他莫昔芬诱发的肝毒性在很多他莫昔芬治疗前已经罹患脂肪肝的乳腺癌患者中存在,尤其是那些基线高体重指数(BMI)和高血糖、血脂水平的患者。在他莫昔芬治疗开始前出现的糖耐量异常也许可以作为肝细胞毒性的一个预测因素,并且与基线BMI不相关。Akhondi-Meybodi等^[39]一项研究表明,在乳腺癌患者中,甘油三酯和空腹血糖(FBS)越高以及高密度脂蛋白(HDL)越低的患者发生他莫昔芬诱发的非酒精性脂肪性肝炎的风险越高。然而,BMI、LDL、高血压、超重和肥胖与他莫昔芬诱发的非酒精性脂肪性肝炎的风险相关性不明显。

6 他莫昔芬诱发NAFLD对乳腺癌预后的影响

在Zheng等^[4]的一项单中心的回顾性研究中,2005~2009年行手术治疗785例乳腺癌患者,接受他莫昔芬或托瑞米芬的治疗,经过随访,相对于未进展成NAFLD的乳腺癌患者,NAFLD患者有着更好的无病生存期和生存期。通过多因素分析,选择性雌激素受体调节剂(SERM)相关的NAFLD作为一个独

立的因素,能够改善乳腺癌患者的无病生存期,也许可以用于预测乳腺癌患者接受 SERMs 的治疗反应。

7 他莫昔芬诱发 NAFLD 的预防与管理

Le 等^[11]一项动物实验研究显示,尿苷(一种嘧啶核苷)对药物诱导的脂肪肝有保护作用,通过用尿苷和他莫昔芬共同饲喂 C57BL/6J 小鼠,得出他莫昔芬与尿苷联合使用能够预防他莫昔芬诱发的脂肪滴在小鼠的肝脏中累积。其最杰出的作用就是能够刺激肝脏磷脂的合成。理想的体重能够减轻胰岛素抵抗;维生素 E 可以用于 NAFLD 的治疗与预防;摄入富含牛磺酸和甜菜碱的食物也可以对 NAFLD 起到预防作用^[17]。

8 结 语

他莫昔芬因其价格便宜、耐受性良好等优势,仍然是乳腺癌内分泌治疗的基石,但是他莫昔芬有许多副作用,其中最常见即 NAFLD。如何正确地预防和治疗他莫昔芬诱发的 NAFLD 仍然是一大难题,临床医生应该对其进行确切的诊断,定期对患者观察随访,早期进行必要的治疗。降脂药是否应该用于其预防及治疗仍然存在争议。国内外的许多临床试验和动物实验对他莫昔芬诱发 NAFLD 的机制进行积极地研究,然而,其确切的机制仍然不明,大样本、大数据的研究还需要进行。通过不断地研究其机制,为其治疗提供临床依据。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS, et al. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(18): 1397-1402.
- [3] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289.
- [4] Zheng QF, Xu F, Nie M, et al. Selective estrogen receptor modulator-associated nonalcoholic fatty liver disease improved survival in patients with breast cancer[J]. Medicine, 2015, 94(40): e1718.
- [5] Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP, et al. The natural his-

tory of hormone receptor-positive breast cancer[J]. Oncology, 2012, 26(8): 688-694, 696.

- [6] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis[J]. Adv Ther, 2013, 30(10): 870-884.
- [7] Yeh WL, Lin HY, Wu HM, et al. Combination treatment of tamoxifen with risperidone in breast cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98805.
- [8] Tomao F, Spinelli G, Vici P, et al. Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(8): 1253-1263.
- [9] Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, et al. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1657-1663.
- [10] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. Lancet, 2013, 381(9869): 805-816.
- [11] Le TT, Urasaki Y, Pizzorno G, et al. Uridine prevents tamoxifen-induced liver lipid droplet accumulation [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2014, 15(1): 27.
- [12] Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers[J]. Lancet, 1989, 1(8630): 117-120.
- [13] Sun LM, Chen HJ, Liang JA, et al. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 111(9): 1836-1842.
- [14] Pratt DS, Knox TA, Erban J, et al. Tamoxifen-induced steatohepatitis[J]. Ann Intern Med, 1995, 123(3): 855-856.
- [15] Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial[J]. BMJ, 2005, 330(7497): 932.
- [16] Lin Y, Liu JL, Zhang XH, et al. A prospective, randomized study on hepatotoxicity of anastrozole compared with tamoxifen in women with breast cancer[J]. Cancer Sci, 2014, 105(9): 1182-1188.
- [17] El-Kader SMA, Ashmawy ED. Non-alcoholic fatty liver disease: the diagnosis and management[J]. World J Hepatol, 2015, 7(6): 846-858.
- [18] Willebrords J, Pereira IVA, Maes M, et al. Strategies, mod-

- els and biomarkers in experimental nonalcoholic fatty liver disease research[J]. *Prog Lipid Res*, 2015, 59:106–125.
- [19] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease; what the clinician needs to know[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36):12956–12980.
- [20] Osman KA, Sman MM, Ahmed MH, et al. Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis: where are we now and where are we going? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6(1):1–4.
- [21] Yan YH, Dang H, Song GH, et al. Tamoxifen-induced fatty liver after operation for breast cancer[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2010, 19(21):2016–2018. [闫永红, 党欢, 宋光辉, 等. 乳腺癌术后他莫昔芬治疗致脂肪肝 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21):2016–2018.]
- [22] Song T, Li X, Hu HT, et al. Tamoxifen-induced fatty liver in postoperative patients with breast cancer: an analysis of 36 cases [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2010, 26(13):2362–2364. [宋涛, 李辛, 胡鸿涛, 等. 乳腺癌术后三苯氧胺致脂肪肝 36 例分析[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(13):2362–2364.]
- [23] Nemoto Y, Toda K, Ono M, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(12):1819–1825.
- [24] Taishi M, Yasuyuki T, Koichi T, et al. Hepatoprotective effect of tamoxifen on steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in mouse models [J]. *J Toxicol Sci*, 2012, 37(5):931–942.
- [25] Schumacher JD, Guo GL. Mechanistic review of drug-induced steatohepatitis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(1):40–47.
- [26] Zhou Z, Zhou J, Du Y, et al. Estrogen receptor alpha interacts with mitochondrial protein HADHB and affects beta-oxidation activity[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(7):3929–3936.
- [27] Larosche I, Lett  ron P, Fromenty B, et al. Tamoxifen inhibits topoisomerases, depletes mitochondrial DNA, and triggers steatosis in mouse liver[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(2):526–535.
- [28] Zhao F, Xie P, Jiang JL, et al. The effect and mechanism of tamoxifen-induced hepatocyte steatosis in vitro[J]. *Mol Sci*, 2014, 15(3):4019–4030.
- [29] Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:168905.
- [30] Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, et al. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1017–1025.
- [31] Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2006, 44(4):874–880.
- [32] Machado MV, Helena CP. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5):1007–1019.
- [33] Kornek M, Lynch M, Mehta SH, et al. Circulating microparticles as disease-specific biomarkers of severity of inflammation in patients with hepatitis C or nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(2):448–458.
- [34] Povero D, Eguchi A, Li H, et al. Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e113651–e113651.
- [35] Mashir A, Dweik RA. Exhaled breath analysis: the new interface between medicine and engineering[J]. *Adv Powder Technol*, 2009, 20(5):420–425.
- [36] Paschke KM, Mashir A, Dweik RA, et al. Clinical applications of breath testing[J]. *F1000 Med Rep*, 2010, 2:56.
- [37] Shabani P, Naeimi Khaledi H, Beigy M, et al. Circulating level of CTRP1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it through insulin resistance? [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0118650.
- [38] Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Ilias A, et al. Tamoxifen induced hepatotoxicity in breast cancer patients with pre-existing liver steatosis: the role of glucose intolerance[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16(6):593–598.
- [39] Akhondi-Meybodi M, Mortazavy-Zadah MR, Hashemian Z, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis in females treated with tamoxifen for breast cancer[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2011, 12(1):34–36.