

30 例前列腺癌雄激素剥夺治疗对骨密度和骨代谢的影响分析

Impact of Androgen Deprivation Therapy on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in 30 Cases with Prostate Cancer // XIE Ming, LIU Li, PENG Ying-hao

谢明, 刘丽, 彭颖皓
(汕头大学医学院附属粤北人民医院, 广东 韶关 512026)

摘要: [目的] 探讨前列腺癌雄激素剥夺治疗对患者骨密度及骨代谢的影响。 [方法] 前列腺癌及前列腺增生患者, 每组各 30 例: 前列腺癌患者予以雄激素剥夺治疗, 前列腺增生患者予以前列腺切除或相应药物治疗。观察两组患者治疗前及治疗 1 年后骨密度和骨代谢相关指标的变化。 [结果] 两组患者治疗前骨密度及骨代谢指标无差异 ($P>0.05$); 治疗 1 年后, 前列腺癌组患者骨量减少, 骨源性碱性磷酸酶及骨钙素 N 端片段明显降低, 而 I 型胶原羧基末端肽明显升高 ($P<0.05$)。 [结论] 前列腺癌患者予以雄激素剥夺治疗会增加骨量丢失, 影响骨代谢, 导致骨质疏松。
关键词: 前列腺癌; 雄激素剥夺治疗; 骨密度; 骨代谢
中图分类号: R737.25 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2016)01-0074-02
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.01.B016

前列腺癌是男性常见恶性肿瘤, 多部前列腺癌诊疗指南推荐雄激素剥夺治疗即去势治疗, 是前列腺癌患者一线治疗方案之一^[1]。雄激素剥夺治疗, 包括手术去势和/或药物去势, 药物去势常用方案为促性腺激素释放激素及其类似物 (LHRH-A) 联合抗雄激素药物 (戈舍瑞林+比卡鲁胺)。雄激素对男性骨骼生长发育起重要的调节作用, 雄激素通过结合于成骨细胞表面的雄激素受体, 调节成骨细胞的生长、繁殖、分化及骨基质蛋白的分泌, 促进新骨形成; 同时雄激素是男性青春期后骨峰值形成及骨量维持的关键因素^[2]。雄激素剥夺治疗可导致前列腺癌患者骨密度下降和骨量丢失增加^[3]。本研究通过与前列腺增生患者对比, 排除增龄因素, 观察雄激素剥夺治疗对骨密度和骨代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择及一般情况

收集 2012 年 1 月至 2013 年 6 月经前列腺穿刺活检确诊的前列腺癌患者 30 例, 年龄 58~76 (66.2±7.5) 岁, 予以药物去势治疗和/或手术去势治疗, 药物治疗选用戈舍瑞林联合比卡鲁胺, 其中戈舍瑞林 3.6mg, 每月 1 次皮下注射; 比卡鲁胺 50mg, 每天 1 次; 选取前列腺增生患者 30 例为对照组, 患者年龄 51~82 (57.1±12.7) 岁, 予以前列腺切除或相应药物治疗 (非那雄胺等)。观察患者入院时及雄激素剥夺治疗 1 年后骨密度和骨代谢相关指标的变化。排除标准: 原发性性腺功能减退;

退者; 有甲状腺及甲状旁腺疾病患者; 长期服用类固醇激素或利尿剂治疗者; 内分泌疾病, 如 Cushing 综合征; 前列腺癌骨转移者; 其他骨关节疾病和风湿性疾病等。两组患者年龄、合并基础疾病方面无显著性差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

采用双能 X 线骨密度检测仪 (DEXA) 测定患者腰椎 L₂₋₄、股骨颈及 Ward 三角的骨密度; 用骨量 (g/cm²) 比较前列腺增生及前列腺癌患者入院时及治疗 1 年后骨密度值的差异。抽血检测骨源性碱性磷酸酶、骨钙素 N 端片段和 I 型胶原羧基末端肽。所有项目有专人质控。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入院时骨密度及骨代谢指标的比较

两组患者入院时骨密度及骨代谢指标, 均无明显差异 ($P>0.05$; Table 1, 2)。

Table 1 Comparison of bone mass in two groups before treatment (g/cm²)

Groups	Lumbar vertebra	Femoral neck	Ward triangle
Prostate cancer	0.89 ± 0.43	0.69 ± 0.33	0.75 ± 0.29
Benign prostatic hyperplasia	0.91 ± 0.38	0.66 ± 0.28	0.77 ± 0.36
<i>t</i>	0.796	0.981	0.723
<i>P</i>	0.86	0.70	0.93

Table 2 Comparison of bone metabolic indexes in two groups before treatment

Groups	BALP (U/L)	N-MID osteocalcin (ng/ml)	CTX (ng/ml)
Prostate cancer	88.71 ± 31.29	31.69 ± 10.53	0.35 ± 0.07
Benign prostatic hyperplasia	84.66 ± 29.46	30.85 ± 14.76	0.37 ± 0.11
<i>t</i>	1.012	0.852	0.806
<i>P</i>	0.67	0.78	0.84

Note: BALP: bone alkaline phosphatase;
CTX: type I collagen carboxy-terminal peptide.

通讯作者: 谢明, 主管护师, 学士; 广东省韶关市粤北人民医院泌尿外科, 广东省韶关市惠民南路 133 号 (512026); E-mail: xieming1127@163.com
收稿日期: 2015-04-20; **修回日期:** 2015-06-10

2.3 两组患者治疗 1 年后骨密度及骨代谢指标的比较

前列腺癌患者予以雄激素剥夺治疗 1 年后,骨量丢失明显增加,骨密度较前列腺增生患者降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

此外,骨源性碱性磷酸酶及骨钙素 N 端片段也明显降低,Ⅰ型胶原羧基末端肽明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。提示雄激素剥夺治疗对骨代谢有显著影响 (Table 3,4)。

Table 3 Comparison of bone mass in two groups after treatment (g/cm²)

Groups	Lumbar vertebra	Femoral neck	Ward triangle
Prostate cancer	0.79 ± 0.51	0.59 ± 0.26	0.63 ± 0.27
Benign prostatic hyperplasia	0.91 ± 0.42	0.68 ± 0.35	0.76 ± 0.39
<i>t</i>	2.393	2.665	2.665
<i>P</i>	0.04	0.02	0.02

Table 4 Comparison of bone metabolic indexes in two groups after treatment

Groups	BALP (U/L)	N-MID osteocalcin (ng/ml)	CTX (ng/ml)
Prostate cancer	72.25 ± 32.57	24.45 ± 8.98	0.49 ± 0.12
Benign prostatic hyperplasia	86.30 ± 37.29	32.85 ± 15.68	0.36 ± 0.09
<i>t</i>	2.535	2.918	3.325
<i>P</i>	0.03	0.01	<0.01

3 讨论

骨代谢是一个新骨形成及旧骨吸收的动态过程,骨形成大于骨吸收出现骨量增加,骨吸收大于骨形成则出现骨量减少;雄激素通过结合于成骨细胞表面的雄激素受体,调节成骨细胞的生长、增殖、分化及骨基质蛋白的分泌,促进新骨形成;同时,雄激素能通过拮抗甲状旁腺激素介导的骨吸收,通过调节转化生长因子 (β -TGF)、胰岛素样生长因子 (IGF-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 的表达抑制骨吸收^[4]。

骨源性碱性磷酸酶是成骨细胞分泌的一种糖蛋白,主要反映成骨细胞的功能与活性。骨钙素 N 端片段是骨钙素在体内分解的产物,骨钙素是成骨细胞分泌的一种小分子量蛋白,反映成骨细胞功能及骨形成的重要指标;骨钙素 N 端片段在血液中较骨钙素稳定,常用来反映骨钙素水平。Ⅰ型胶原羧基末端肽是反映破骨细胞活性及骨吸收的特异性指标。老年男性随着增龄的影响,雄激素分泌量及生物活性逐渐下降,以及其它骨代谢因素影响,骨量以每年 0.5%~1% 的比例丢失^[5]。骨质疏松是一种因骨量减少、骨组织微细结构发生破坏,导致骨骼脆性增加而易发生骨折的一种骨骼疾病。前列腺癌雄激素剥夺治疗后,可出现一系列代谢异常,如骨代谢异常、血糖血脂代谢异常、凝血功能异常等^[6]。骨质疏松及相关的骨折已成为预测前列腺癌预后的主要指标之一^[7]。我们

的研究发现,前列腺癌患者予以雄激素剥夺治疗 1 年后,与前列腺增生组患者比较,排除增龄因素对骨代谢的影响,前列腺癌患者雄激素剥夺治疗后骨量减少,骨源性碱性磷酸酶及骨钙素 N 端片段明显降低,而Ⅰ型胶原羧基末端肽明显升高,表明雄激素剥夺治疗后骨吸收大于骨形成,导致骨量减少,加速骨质疏松。

综合以上,对于前列腺癌雄激素剥夺治疗的患者,排除增龄及前列腺癌骨转移等因素,患者骨量丢失明显加速,增加骨折风险,恶化患者预后及生存质量,因此,前列腺癌雄激素剥夺治疗的患者应监测骨密度,及时补钙,必要时予以药物抗骨质疏松治疗。

参考文献:

- [1] Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology [J]. *BJU Int*, 2010, 106(4):462-469.
- [2] Huang ZS, Luo ZJ. Research progress of the relationship between male osteoporosis and testosterone [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2013, 6 (19):622-625. [黄振兴, 罗佐杰. 男性骨质疏松症与睾酮关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 6(19): 622-625.]
- [3] Sun GF, Yang B, Zhu H, et al. Maximal androgen blockade little influences bone mineral density in prostate cancer patients [J]. *National Journal of Andrology*, 2012, 18(11): 978-981. [孙国锋, 杨冰, 朱鹤, 等. 最大限度雄激素阻断治疗前列腺癌对患者骨密度的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(11):978-981.]
- [4] Huang LF, Li QN, Chen Y, et al. Bone histomorphometric study of aging male and orchietomized rats [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2010, 6 (4):26-28. [黄连芳, 李青南, 陈艳, 等. 骨形态计量学对增龄及去睾丸大鼠骨代谢的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 6(4): 26-28.]
- [5] Michaël Laurent, Evelien Gielen, Frank Claessens, et al. Osteoporosis in older men: recent advances in pathophysiology and treatment [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27 (4):527-539.
- [6] Yuan JQ, Zhang XW, Xu T, et al. Metabolic disorder after androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2011, 33 (4): 468-472. [袁佳奇, 张晓威, 徐涛, 等. 前列腺癌雄激素剥夺治疗后代谢异常[J]. 中国医学科学院学报, 2011, 33(4): 468-472.]
- [7] Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(11):2388-2399.