

阿仑膦酸钠对前列腺癌老年患者药物去势治疗后骨密度和骨标志物的影响

段晓宇*,朱虹#,黄娟(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院综合二科,武汉 430014)

中图分类号 R737.25 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4974-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.25

摘要 目的:探讨阿仑膦酸钠对前列腺癌老年患者药物去势治疗后骨密度(BMD)和骨标志物的影响。方法:本研究为前瞻性研究。选取84例拟行药物去势治疗的前列腺癌老年患者,按照随机数字表法分为治疗组(45例)和对照组(39例)。对照组患者给予药物去势治疗+碳酸钙D₃片1片,po,qn;治疗组患者在此基础上方案开始后1周给予阿仑膦酸钠片70 mg,po,每周1次。两组患者治疗时间均为12个月。观察两组患者25-羟基维生素D(25-OH-D)、睾酮、BMD、骨标志物水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗组脱落3例,对照组脱落1例。治疗前,两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的25-OH-D水平略上升,但差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者睾酮水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后12个月,治疗组患者腰椎、股骨颈和全髋部BMD水平明显上升,对照组患者明显下降,两组患者上述指标组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者骨钙羟基N端中分子片段、I型前胶原氨基端延长肽和 β -胶原特殊序列水平明显下降,对照组患者则明显升高,两组患者上述指标组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:阿仑膦酸钠可预防前列腺癌老年患者药物去势治疗导致的骨量流失,降低骨转换率。
关键词 阿仑膦酸钠;前列腺癌;老年患者;药物去势;骨密度;骨标志物

Effects of Alendronate Sodium on Bone Mineral Density and Bone Marker in Prostate Cancer Elderly Patients after Medical Castration Therapy

DUAN Xiaoyu, ZHU Hong, HUANG Juan (General Dept. Two, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of alendronate sodium on bone mineral density (BMD) and bone marker in prostate cancer elderly patients after medical castration therapy. METHODS: In perspective study, 84 elderly patients undergoing medical castration therapy were selected and divided into treatment group (45 cases) and control group (39 cases) according to random number table. Control group received medical castration therapy+Calcium carbonate D₃ tablets, 1 tablet, po, qn; treatment group was additionally given Alendronate sodium tablets 70 mg, po, once a week, 1 week after routine treatment, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 12 months. The levels of 25-OH-D, testosterone, BMD and bone marker were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: 3 cases of treatment group and 1 case of control group dropped out of the study. Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, 25-OH-D levels of 2 groups were increased slightly, but there was no statistical significance ($P>0.05$); testosterone level of 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). 12 months after treatment, BMD of lumbar vertebra, collum femoris and hip were increased significantly in treatment group, while those were decreased significantly in control group; there was statistical significance in above indexes between 2 groups ($P<0.05$). The levels of N-terminal midfragment of osteocalcin, procollagen I N-terminal propeptide and β -crosslaps were decreased significantly in treatment group, while those were increased significantly in control group; there was statistical significance in above indexes between 2 groups ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Alendronate sodium can prevent bone loss and reduce the rate of bone turnover in elderly patients with prostate cancer receiving medical castration therapy.

KEYWORDS Alendronate sodium; Prostate cancer; Elderly patients; Medical castration; Bone mineral density; Bone marker

前列腺癌是威胁老年男性健康的常见恶性肿瘤,其病死率居男性癌症病死率的第二位^[1]。随着我国居民预期寿命的延长和生活方式的改变,前列腺癌的发病率和病死率均呈逐年上升趋势,且预后较差^[2]。临床治疗的首选方案为雄激素阻断治疗,对80%的晚期前列腺癌患者有效^[3]。雄激素阻断治疗包括抗雄激素药物分别联合手术去势和药物去势。药物去势所用药物主要为黄体生成素释放激素类似物(LHRH-a),其联合

抗雄激素药物治疗可对抗治疗初期睾酮的一过性升高^[4]。前列腺癌患者行药物去势后,随着体内睾酮和雌二醇的急剧下降,患者会出现骨量流失、骨密度(BMD)降低和骨折风险增加^[5],这种情况在治疗后1年内尤为显著^[6]。阿仑膦酸钠在骨质疏松症的治疗中得到广泛的应用,但其是否可以联合去势治疗药物用于阻止前列腺癌早期的骨量流失、预防骨折的发生,目前尚无定论。鉴于此,本研究观察了阿仑膦酸钠对前列腺癌老年患者药物去势治疗后BMD和骨标志物的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合美国国家综合癌症网(NCCN)中前列

* 主治医师,硕士。研究方向:老年医学。电话:027-82211602。
E-mail: cici0706@163.com
通信作者:主任医师,硕士。研究方向:老年医学。电话:027-82211602。E-mail: zhu hong99@21cn.com

腺癌诊治标准^[7]者;(2)拟行药物去势治疗;(3)双能X线吸收测定(DXA)法测定BMD,T值>-2.5;(4)年龄≥65岁;(5)体质量指数(BMI)介于18~35 kg/m²。

排除标准:(1)伴有骨折者;(2)存在骨转移灶者;(3)合并严重心、肝、肾疾病者;(4)合并活动性上消化道疾病(如吞咽困难、食管疾病、消化道溃疡、胃肠道出血)或行消化道手术者。

脱落标准:(1)未能完成本研究治疗疗程者;(2)出现不良反应需改变治疗方案者。

1.2 研究对象

本研究为前瞻性研究。研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取我院2013年1月—2015年1月就诊的84例拟行药物去势治疗的前列腺癌老年患者,按照随机数字表法分为治疗组(45例)和对照组(39例)。两组患者的年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	BMI,kg/m ²	病程,年
治疗组	45	73.13±4.10	26.52±5.00	3.78±1.22
对照组	39	71.71±4.68	25.61±4.91	3.25±0.98
P		0.156	0.413	0.260

1.3 治疗方法

对照组患者给予药物去势治疗方案,即注射用醋酸亮丙瑞林微球(日本武田药品工业株式会社,注册证号:国药准字J20150109,规格:3.75 mg/3.75 mg,皮下注射,4周1次+比卡鲁胺片(英国AstraZeneca UK Limited,注册证号:国药准字J20130140,规格:150 mg)50 mg,po,qd,1~4周;并给予碳酸钙D₃片(惠氏制药有限公司,批准文号:国药准字H10950029,规格:每片含钙600 mg,维生素D₃ 125国际单位)1片,po,qn。治疗组患者在对照组基础方案开始后1周给予阿仑膦酸钠片[Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Ltd,注册证号:国药准字J20130085,规格:70 mg]70 mg,po,每周1次,于每周同日起站立用温水送服,服药30 min内不能平卧和摄食。两组患者治疗时间均为12个月。

1.4 观察指标

(1)采用化学发光法测量两组患者血清25-羟基维生素D(25-OH-D)水平,≥75 nmol/L为正常^[4];(2)观察两组患者睾酮值,<50 ng/dl为达到去势水平^[4];(3)采用DXA法测量患者腰椎、股骨颈和全髋部BMD水平;(4)采用人肌酸激酶同工酶MB化学发光试剂盒(德国罗氏公司)测量患者骨标志物骨钙羧基N端中分子片段(N-MID)、I型前胶原氨基端延长肽(P1NP)和β-胶原特殊序列(β-CTX)水平;(5)记录治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

本研究共4例患者脱落。其中,治疗组1例患者出现明显腹胀症状退出本研究;另有3例患者(治疗组2例,对照组1例)因疗效不佳退出本研究。

2.2 两组患者治疗前后25-OH-D和睾酮水平比较

治疗前,两组患者的25-OH-D和睾酮水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者25-OH-D水平略上升,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者睾酮水平均较治

疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗组与对照组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后25-OH-D和睾酮水平比较见表2。

表2 两组患者治疗前后25-OH-D和睾酮水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 2 Comparison of 25-OH-D and testosterone levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	25-OH-D,nmol/L	睾酮,ng/dl
治疗组	42	治疗前	75.04±8.78	677.8±24.6
		治疗后6个月	76.62±7.30	19.4±3.5*
		治疗后12个月	77.80±9.53	17.9±4.3*
对照组	38	治疗前	73.47±8.24	691.3±30.5
		治疗后6个月	75.02±8.66	18.6±5.0*
		治疗后12个月	76.71±7.77	18.1±3.7*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$
Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后BMD水平比较

治疗前,两组患者的腰椎、股骨颈和全髋部BMD水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后12个月,治疗组患者以上指标与治疗前比较明显上升,对照组患者则明显下降,且两组患者上述指标组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后腰椎、股骨颈和全髋部BMD水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后腰椎、股骨颈和全髋部BMD水平比较($\bar{x}\pm s,g/cm^2$)
Tab 3 Comparison of BMD of lumbar vertebra, collum femoris and hip between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s,g/cm^2$)

组别	n	时期	腰椎BMD	股骨颈BMD	全髋部BMD
治疗组	42	治疗前	1.05±0.08	0.87±0.08	0.89±0.08
		治疗后6个月	1.06±0.10	0.89±0.08	0.91±0.09
		治疗后12个月	1.09±0.09**	0.91±0.10**	0.92±0.09**
对照组	38	治疗前	1.08±0.08	0.86±0.09	0.92±0.08
		治疗后6个月	1.05±0.10	0.84±0.08	0.89±0.10
		治疗后12个月	1.03±0.07*	0.82±0.08*	0.87±0.09*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$
Note: vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,* $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后骨标志物水平比较

治疗前,两组患者N-MID、P1NP和β-CTX水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后12个月,治疗组患者上述指标与治疗前比较明显下降,对照组患者则明显升高,且两组患者上述指标组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后N-MID、P1NP和β-CTX水平比较见表4。

表4 两组患者治疗前后N-MID、P1NP和β-CTX水平比较($\bar{x}\pm s,ng/ml$)
Tab 4 Comparison of N-MID, P1NP and β-CTX levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s,ng/ml$)

组别	n	时期	N-MID	P1NP	β-CTX
治疗组	42	治疗前	20.23±5.41	29.83±11.60	0.36±0.17
		治疗后6个月	18.35±4.03	26.66±10.37	0.33±0.13
		治疗后12个月	17.20±4.27**	23.90±8.73**	0.29±0.10**
对照组	38	治疗前	19.11±5.02	28.15±10.56	0.31±0.15
		治疗后6个月	21.35±4.69	31.57±11.10	0.33±0.15
		治疗后12个月	22.72±4.50*	33.78±12.68*	0.38±0.16*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$
Note: vs. before treatment,* $P<0.05$;vs. control group,* $P<0.05$

2.5 不良反应

治疗组患者有1例服用阿仑膦酸钠2周后出现明显腹胀症状,停药后1周症状缓解。治疗组患者不良反应发生率(2.22%)高于对照组(0),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

药物去势治疗为进展期或转移性前列腺癌患者的主要治疗方法,可大幅度降低机体内雄激素和雌二醇水平,延长破骨细胞的寿命,缩短成骨细胞和骨细胞寿命,使骨代谢处于负平衡状态,引起骨量流失甚至骨折^[8]。Morote J等^[9]的研究显示,接受长期去势治疗的患者中,骨质疏松症的患病率由研究开始时的35.0%上升至研究开始2年后的43.0%,10年以后则高达81.0%。杨柳平等^[10]的研究显示,40例前列腺癌患者接受药物去势治疗后均出现BMD明显下降。以上研究均显示,长期药物去势治疗的患者普遍存在骨量低下和骨质疏松。

本研究中,治疗组患者经阿仑膦酸钠治疗后,其25-OH-D和睾酮水平与对照组比较,无明显差异,但该药可以明显提高前列腺癌去势治疗患者的BMD,且该差异性的变化在治疗时间达12个月时才具有统计学意义。阿仑膦酸钠属于双膦酸盐,是作用最强的一类抗骨吸收药物,临床应用广泛,具有强力抑制骨吸收、改善BMD和降低骨转换等作用^[11],其可能的作用机制为:该药可吸附于有活性的骨重建部位,被破骨细胞摄取,阻断破骨细胞特定代谢的关键酶,抑制破骨细胞的增殖、分化和形成过程;破骨细胞通过自身胞饮作用使阿仑膦酸盐在细胞内发挥作用抑制破骨功能^[12];诱导成骨细胞分泌抑制因子,减少破骨细胞活化,阻断骨吸收过程^[13]。多项研究证实,阿仑膦酸钠能够明显提高绝经后妇女的腰椎和全髋部BMD,降低骨折发生率^[14-15]。

骨标志物是骨组织本身的代谢产物,能够快速、灵敏地反映体内骨吸收和骨重建状态^[16-18]。本研究检测的N-MID是由成骨细胞产生并沉积在骨基质中的主要非胶原蛋白,部分释放进入血液循环,N-MID水平可反映成骨细胞活性和数量变化,是骨形成的重要指标。PINP也是一种骨形成标志物,在I型胶原合成过程中被释放出来,反映成骨细胞的活性强度和原胶原合成数量。CTX是I型胶原蛋白羧基端的降解产物,破骨细胞在骨吸收过程中的活性增强,I型胶原蛋白降解,形成的C-末端肽进一步分解为CTX入血,故CTX对观察破骨细胞的活性具有重要意义,是反映骨吸收的有效特异性指标。CTX有2种同分异构体,即 α -CTX和 β -CTX,其中 β -CTX以其稳定易测的特征被临床采用。本研究结果显示,随着治疗时间的延长,治疗组患者的N-MID、PINP和 β -CTX均呈下降趋势,与对照组比较差异有统计意义($P<0.05$),反映了治疗组患者体内破骨细胞活性的降低和骨转换率的下降。同时,治疗组患者的骨标志物水平的下降趋势,也证明接受药物去势治疗的老年患者口服阿仑膦酸钠可预防骨量流失,降低骨转换率,降低骨折风险。本研究的对象均为 ≥ 65 岁的老年患者,治疗组患者中仅3例脱落,其余均完成了整个疗程的治疗,进一步证实了阿仑膦酸钠在老年患者中的耐受性和安全性。

综上所述,阿仑膦酸钠可预防前列腺癌老年患者药物去势治疗导致的骨量流失,降低骨转换率。但是,本研究并未以骨折为观察终点指标,且治疗时间偏短、样本量较小。随着治疗时间的延长,阿仑膦酸钠是否可以继续提高患者的BMD,降低骨质疏松性骨折的发生率,还有待更长时间的大样本研究予以证实。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics;2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11.
- [2] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国前列腺癌发病现状及流行趋势分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 330.
- [3] Alva A, Hussain M. Optimal pharmacotherapeutic management of hormone-sensitive metastatic prostate cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(14): 1 517.
- [4] 徐挺,李庆文. 晚期前列腺癌的内分泌治疗现状[J]. *蚌埠医学院学报*, 2012, 37(1): 113.
- [5] Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, et al. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer[J]. *Urology*, 2011, 57(1): 127.
- [6] Dhanapal V, Reeves DJ. Bone health management in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(1): 84.
- [7] Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(9): 1 081.
- [8] 莫乃新,史红雷,吕忠,等. 雄激素去除治疗对老年前列腺癌和前列腺增生患者血清骨代谢的影响[J]. *江苏医药*, 2015, 41(11): 1 280.
- [9] Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer[J]. *Urology*, 2007, 69(3): 500.
- [10] 杨柳平,邓军洪,王良圣,等. 去势治疗对前列腺癌患者骨密度的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(6): 461.
- [11] 曲新华,郝永强. 双膦酸盐在骨科相关疾病治疗中的地位及再认识[J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(1): 78.
- [12] 董伟,冯晓洁,梁永强,等. 双膦酸盐对破骨细胞分化中组织蛋白酶K及骨吸收功能的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(33): 5 293.
- [13] 杜春莹,胡肇衡,陈玲,等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨代谢指标的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(1): 22.
- [14] Diab DL, Watts NB. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(3): 487.
- [15] Keizman D, Ish-Shalom M, Pili R, et al. Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival of patients with bone metastases from renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(7): 1 031.
- [16] 林立忠,林仁志,潘印. 阿仑膦酸钠联合化疗对乳腺癌骨转移患者骨代谢的影响[J]. *中国药房*, 2013, 24(20): 1 868.
- [17] Mountzios G, Terpos E, Syrigos K, et al. Markers of bone remodeling and skeletal morbidity in patients with solid tumors metastatic to the skeleton receiving the bisphosphonate zoledronic acid[J]. *Transl Res*, 2010, 155(5): 247.
- [18] 杨杰. 阿仑膦酸钠联合骨化三醇治疗女性绝经后骨质疏松性髋部骨折的疗效及对骨代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(4): 809.

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-10-20)

(编辑:陶婷婷)