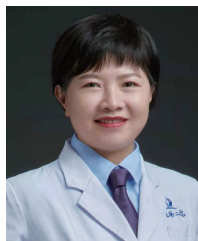


专家论坛

应用芳香化酶抑制剂的老年乳腺癌患者骨质疏松的防治*

田安迪 张春玉**

大连医科大学附属第二医院, 大连 116023



张春玉教授, 大连医科大学附属第二医院老年医学科主任、全科/老年科教研室主任, 硕士研究生导师。美国维克森林大学访问学者。现任中华医学会老年医学分会内分泌学组委员; 中华医学会身心医学分会第二届老年身心协作学组委员; 辽宁省医学会老年医学分会内分泌学组副组长; 辽宁省医师协会老年医学科医师分会常委; 大连市医学会老年医学分会主任委员; 大连市医师协会老年医学科医师分会副主任委员; 《国际老年医学杂志》常务编委。从事内科内分泌学和老年医学医、教、研工作 30 年。主持 6 项省、市、院级横向课题, 参与科技部横向课题 1 项。以第一作者或通信作者发表学术论文 20 余篇, 参编老年医学专著 5 部, 参编老年医学相关专家共识 5 项。

[摘要] 乳腺癌的发生和发展与雌激素水平升高密切相关, 以雌激素为靶点的内分泌治疗是雌激素受体阳性乳腺癌患者术后的主要治疗手段。芳香化酶作为雌激素合成的关键酶, 在乳腺癌组织及癌旁区域表达最为明显, 因此芳香化酶抑制剂 (AI) 作为乳腺癌内分泌治疗手段得到广泛应用。AI 可以降低乳腺癌复发率, 但是也会引起骨量减低、骨质疏松, 甚至骨质疏松性骨折, 尤其对于老年乳腺癌患者, 骨量丢失较为迅速, 骨质疏松发生率高。本文主要对 AI 的作用机制、导致骨量下降及骨质疏松的机制以及引起骨质疏松骨折的风险分级进行综述, 并探讨预防和治疗因使用 AI 而导致的老年乳腺癌患者骨质疏松的有效策略, 以更好地理解应用 AI 的老年乳腺癌患者所面临的骨质疏松问题, 以期提高患者的生活质量并减少并发症的发生。

[关键词] 芳香化酶抑制剂; 乳腺癌; 骨质疏松

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.001

Strategies for preventing and managing osteoporosis in elderly breast cancer patients undergoing aromatase inhibitor therapy

Tian Andi, Zhang Chunyu**

Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023

** Corresponding author; Zhang Chunyu, email: zhangchunyu0924@qq.com

[Abstract] The development and progression of breast cancer are closely linked to estrogen levels. For patients with estrogen receptor-positive breast cancer, endocrine therapy targeting estrogen pathways remains a cornerstone of postoperative treatment. Aromatase, a critical enzyme in estrogen biosynthesis, exhibits heightened expression in breast tumors and their surrounding tissues. Consequently, aromatase inhibitors (AI) have become widely adopted as a primary endocrine therapy for breast cancer. While AI effectively lower tumor recurrence rates, they are associated with adverse effects such as bone loss, osteoporosis, and increased risk of osteoporotic fractures. These effects are particularly pronounced in elderly breast cancer patients, who are predisposed to accelerated bone mass loss and a higher prevalence of osteoporosis. This review explores the mechanisms of action of AI, the pathways through which they contribute to bone density reduction and osteoporosis, and the risk stratification for osteoporotic fractures. Additionally, it highlights evidence-based strategies for preventing and managing AI-induced osteoporosis in elderly breast cancer patients. By addressing these challenges, the review aims to enhance understanding of the bone health issues faced by this patient population, improve their quality of life, and reduce the incidence of complications.

[Key words] Aromatase inhibitor; Breast cancer; Osteoporosis

收稿日期: 2024-10-10 修回日期: 2024-11-29 录用日期: 2024-11-29

* 大连医科大学附属第二医院临床能力提升“1+X”计划临床研究孵化项目 (2022LCYJYB19); 2023 年度大连市生命健康领域指导计划项目

** 通信作者: 张春玉, 电子邮箱 zhangchunyu0924@qq.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 芳香化酶在乳腺癌组织及其周边显著表达, 驱动雌激素合成, 故采用芳香化酶抑制剂 (Aromatase inhibitors, AI) 作为乳腺癌内分泌疗法, 旨在阻断雌激素生成, 控制肿瘤发展。但 AI 可致骨量迅速下降, 加剧骨质疏松风险, 增加骨质疏松性骨折概率, 尤其对老年乳腺癌患者影响显著。本文对 AI 的作用机制, 如何导致骨量减少和增加骨质疏松的风险, 预防和治疗 AI 导致的骨质疏松的有效策略作一综述, 以期更好地预防和治疗使用 AI 的老年乳腺癌患者所面临的骨质疏松问题。

1 AI 与雌激素

雌激素在女性绝经期前, 其主要来源为卵巢与胎盘, 肾上腺也可少量分泌。绝经后, 因卵巢功能衰退, 其分泌的雌激素水平减少, 此时, 70% 以上的雌激素是由肾上腺产生的雄激素前体经芳香化酶作用而生成^[1]。其余在女性的外周脂肪组织、脑、血管、皮肤等多种组织中通过芳香化酶将雄激素前体转化为雌激素。应用 AI 可以阻断芳香化酶与雄激素结合, 抑制雌激素生成, 从而降低外周血雌激素水平, AI 降低雌激素的效果可达 90% 以上。

芳香化酶作为雌激素合成的关键酶, 属于细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP450) 超家族中的一种复合酶, 它特异性地与雄激素结合, 通过两个连续的氧化反应, 促成雌激素中酚环的生成, 最后通过芳构化合成雌激素^[2]。芳香化酶在绝经前女性卵巢、孕妇的胎盘和绝经后女性外周脂肪组织中分泌, 并分布于脑、血管、皮肤及骨骼等多种组织内^[3]。

最初的 AI—氨鲁米特的作用, 源于一个偶然发现: 原本旨在治疗癫痫并具备抗肾上腺素毒性, 意外地改善了乳腺癌患者的临床预后^[4]。初期, 推测该疗效与抑制肾上腺类固醇激素的合成相关。后期证实, 该药物通过阻断芳香化酶即 CYP19 的活性而发挥作用^[2]。

AI 依据其抑制机制的可逆性被划分为甾体类与非甾体类。甾体类作为类固醇的类似物, 通过共价键与芳香化酶不可逆结合, 实现“自杀式”抑制, 即使药物作用停止后, 酶的永久失活状态仍将持续存在, 直至周围细胞重新合成新酶。非甾体类则与芳香酶可逆结合, 导致竞争抑制^[5]。AI 的代表药物逐代提高为三代。

1.1 第一代 AI

代表药物为氨鲁米特和睾内酯。氨鲁米特不仅抑制芳香化酶, 还干扰了与皮质醇和醛固酮生物合成密切相关的其他 CYP450 酶活性, 从而诱发了显著的毒性反应。睾内酯, 由于其副作用大, 于 2008 年停止了市场销售^[1]。

1.2 第二代 AI

代表药物为法曲唑和福美斯坦。法曲唑由于效力低、副作用大和特异性差, 临床不再使用。福美斯坦是第一个用于临床的甾体类 AI, 由于其

疗效没有优越性及注射过程比较复杂, 临床应用中受到一定限制^[1]。

1.3 第三代 AI

代表药物为阿那曲唑、来曲唑及依西美坦。阿那曲唑及来曲唑是一种非甾体类 AI, 依西美坦是一种甾体类 AI, 在患有转移性乳腺癌的绝经后妇女中, 均可以降低全身芳香化酶活性。

2 AI 与骨质疏松

骨质疏松可分为原发性和继发性两类, 原发性骨质疏松包括: 绝经后骨质疏松 (I 型)、老年骨质疏松 (II 型) 和特发性骨质疏松 (青少年型)。继发性骨质疏松指由影响骨代谢的疾病、药物或其他明确病因导致的骨质疏松^[6]。绝经后乳腺癌患者应用 AI 导致骨质疏松的主要原因包括: 一方面卵巢功能衰竭引起雌激素水平呈断崖式下降, 骨量迅速丢失; 另一方面应用 AI, 导致女性外周脂肪组织及肾上腺等多种组织通过芳香化酶将雄激素转化为雌激素的过程被抑制, 体内雌激素水平进一步下降, 加速骨量丢失过程。

骨骼的完整性由不断重复、时空偶联的骨吸收和骨形成过程维持, 此过程称为骨重建。骨重建由成骨细胞、破骨细胞和骨细胞等组成的骨骼基本多细胞单位实施。由于骨骼处于持续的重塑状态, 因此维持正常的骨骼结构和功能非常重要。成骨细胞主司骨形成, 破骨细胞主司骨吸收, 成骨细胞通过沉积骨基质和矿物质, 最终形成嵌入的骨细胞, 负责新骨的形成与骨积累。骨细胞产生的核因子受体激活剂 κ B 配体 (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) 与破骨细胞前体细胞上的核因子 κ B 受体激活剂 (Receptor activator of nuclear factor kappa B, RANK) 结合激活核因子- κ B 信号通路, 促进破骨细胞分化。成骨细胞分泌的护骨素可以与 RANK 竞争性结合 RANKL, 抑制破骨细胞前体形成破骨细胞的生成, 从而可以抑制骨吸收^[6]。

应用 AI, 导致雌激素合成受阻, 雌激素水平下降, 雌激素与在成骨细胞、破骨细胞和骨细胞中高表达的雌激素受体的结合减少, 从而减弱了在骨组织中的保护作用^[7]。雌激素受体减弱对 RANKL 的抑制作用并减少对护骨素的表达, 从而导致破骨细胞的形成和骨吸收活性增加^[8]。同时利用硬化素和骨膜蛋白来控制骨的形成, 前者系成骨细胞中 Wnt 信号通路的抑制因子, 后者系成骨细胞中 Wnt 信号通路的激活剂。以便确保骨骼的稳态与功能^[9]。在成骨细胞中, Wnt 信号通路、骨形态发生蛋白和肿瘤坏死因子 β 信号通路影响了成骨细胞的激活和骨形成。雌激素受体复合体在成骨细胞前体中的激活减少, 导致 Wnt/ β 连环蛋白 (β -catenin) 信号通路受到抑制, 成骨作用减弱^[10]。雌激素水平下降对骨形态发生蛋白信号的上调作用减弱, 减少了间充质干细胞从成骨前细胞向成骨细胞分化。雌激素对成骨细胞产生转化

生长因子 1 和肿瘤坏死因子 β 的刺激作用减弱, 进一步抑制了骨形成^[11]。破骨细胞通过分泌蛋白酶和酸来溶解矿物质和分解骨基质, 负责骨质的去除与骨丢失过程。雌激素水平下降对破骨细胞分化的抑制作用减弱, 通过减少肿瘤坏死因子 β 的产生减少了破骨细胞的凋亡^[11]。

3 AI 引起老年乳腺癌患者骨质疏松骨折的风险分级

低危: 双能 X 射线吸收法 (Dual energy X-ray absorptiometry, DEXA) 测量骨密度, 通常根据公式: (骨密度的实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度) / 同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差转换为 T 值, T 值 ≥ -1.0 , 且无计划或未使用 AI 治疗。

中危: 满足以下 2 条中任意 1 条即可判定: ① T 值 ≥ -1.0 且计划或正在使用 AI 治疗。② $-2.5 < T < -1.0$ 且无计划或未使用 AI 治疗。

高危: 满足以下 3 条中任意 1 条即可判定: ① 髌部或椎体脆性骨折。② DEXA 测定中轴骨骨密度或桡骨远端 1/3 骨密度 T 值 ≤ -2.5 。③ 骨密度测量符合骨量减少 ($-2.5 < T < -1.0$), 且具备以下高危因素之一: ① 计划或正在使用 AI 治疗; ② 肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折, FRAX 骨折风险评估工具计算未来 10 年髌部骨折风险 $\geq 3\%$, 或任何主要骨质疏松性骨折发生风险 $\geq 20\%$ ^[12]。

4 AI 引起老年乳腺癌患者骨质疏松的预防和治疗

对于低危患者, 改善生活方式、补充钙剂和维生素 D^[13]。改善生活方式包括调整饮食结构、运动、减重或保持体重, 保持体质指数 $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ 且 $\leq 24 \text{ kg/m}^2$, 且腰围 $< 80 \text{ cm}$ 以及戒烟戒酒等, 每 1~2 年监测骨密度。

对于中/高危患者, 除改善生活方式以及补充维生素 D 和钙剂之外, 考虑或推荐使用骨改良药物, 如双膦酸盐和地舒单抗, 用于预防和治疗早期乳腺癌抗肿瘤治疗引起的骨丢失^[12]。建议在治疗前测定骨生化标志物, 如骨碱性磷酸酶、I 型胶原氨基末端肽等的基线水平, 治疗期间每 3~6 个月动态监测其变化, 每 6~12 个月重新评估骨密度及骨质疏松骨折风险, 辅助评估药物疗效及患者的依从性, 继而调整用药剂量及方案以期达到减慢骨密度下降的速度甚至提高骨密度^[6]。应综合考虑患者的辅助内分泌治疗时长以及绝对骨折风险, 对于辅助内分泌治疗超过 5 年的患者, 需要对骨折风险与长期治疗的潜在不良反应进行个体化风险-效益评估。如骨折风险仍高, 则治疗可适当延长^[14]。

阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠和伊班膦酸钠, 是目前临床上应用最广泛的双膦酸盐类抗骨质疏松药物, 是焦磷酸盐的稳定类似物, 与骨骼羟基磷灰石具有高亲和力, 从而抑制破骨细胞介导的骨吸收, 减少骨丢失, 增加骨密度^[15]。

由于口服双膦酸盐治疗需关注患者依从性, 不能坚持服药者应及时调整药物, 改为静脉或皮下用药。静脉制剂为唑来膦酸和伊班膦酸钠, 其中唑来膦酸最为常用。不同的双膦酸盐对骨密度和骨吸收的改善以及对骨折的预防力度均有不同^[16]。一项 Meta 分析证明了唑来膦酸可以预防接受辅助治疗的早期乳腺癌患者的骨丢失^[15]。由于双膦酸盐长期治疗增加非典型骨折及下颌骨坏死的潜在风险, 且口服双膦酸盐治疗 5 年、静脉双膦酸盐治疗 3 年可能使患者骨密度增加进入平台期, 因此国内外指南建议双膦酸盐类药物治疗 3~5 年, 要酌情考虑进入药物假期^[17]。双膦酸盐类药物在预防和治疗乳腺癌所导致的骨丢失方面的使用剂量如下, 阿仑膦酸钠: 口服, 70 mg/周; 利塞膦酸钠: 口服, 35 mg/周或 5 mg/d; 伊班膦酸钠片剂: 口服, 150 mg/周, 或静脉滴注, 每 3 个月 2 mg; 唑来膦酸: 静脉滴注, 每 6 个月 4 mg 或 5 mg/年。

地舒单抗是一种完全人源化的单克隆抗体, 能特异性地与 RANKL 结合, 干扰其活化, 阻断 RANK 与其作用, 进而抑制破骨细胞前体向破骨细胞转化, 从而抑制破骨细胞形成、使其功能和存活率下降, 降低骨吸收, 增加骨密度和骨强度^[18]。在一项研究中, 3 425 例接受 AI 辅助治疗的早期乳腺癌患者被随机分为安慰剂组与地舒单抗组 (皮下注射, 每 6 个月 60 mg), 安慰剂组五年无病生存率为 87.3%, 地舒单抗组为 89.2%^[19]。对于接受 AI 治疗的绝经后激素受体阳性早期乳腺癌患者而言, 地舒单抗是一种有效且安全的辅助治疗药物。与双膦酸盐类药物相比, 地舒单抗对有肾功能受损的患者更有优势。但地舒单抗停药后的反弹性使得骨吸收增加。FREEDOM 扩展实验表明, 在地舒单抗停止治疗后的短短几个月内, 脊椎骨折的发生率上升到与安慰剂组相似的水平^[20]。瑞士一项近 800 例患者接受不同持续时间的地舒单抗治疗表明, 在地舒单抗停药后和停药前使用双膦酸盐类药物几乎完全可以预防撤药后脊椎骨折的风险^[21]。因此停用地舒单抗后, 应序贯双膦酸盐或其他抗骨质疏松药物, 以防止骨密度下降或骨折风险增加^[12]。除非适当的续贯治疗, 通常不建议停止地舒单抗治疗。乳腺癌骨健康全周期管理规范建议每 6 个月皮下注射 60 mg 地舒单抗以预防和治疗乳腺癌导致骨丢失。

除上述两种骨改良药物外, 美国食品药品监督管理局批准雷洛昔芬用于预防高危女性乳腺癌和骨质疏松, 可减少脊柱骨折, 但不会减少髌部骨折^[22]。雷洛昔芬属于选择性雌激素受体调节剂, 其与雌激素受体结合后, 在不同靶组织使雌激素受体空间构象发生改变, 从而发挥类似或拮抗雌激素的不同生物效应, 比如该药物在骨骼与雌激素受体结合, 发挥类雌激素的作用, 抑制骨吸收, 增加骨密度, 降低椎体和非椎体骨折发生风险^[6,23]。

5 小结

芳香化酶是合成雌激素的关键酶, AI 作为绝经后患乳腺癌女性内分泌治疗的重要手段, 其治疗效果有明显优势, 但同时显著增加了骨质疏松的风险与发病率, 尤其是对于本就属于骨质疏松多发人群的老年乳腺癌患者而言。针对应用 AI 的老年乳腺癌患者, 应就其骨质疏松风险进行分级管理, 还可以应用骨改良药物进行预防治疗, 治疗期间动态监测骨生化标志物变化、评估药物疗效及患者的依从性。还应综合考虑患者 AI 辅助内分泌治疗时长以及绝对骨折风险, 进行个体化风险-效益评估。

参考文献

- [1] Ratre P, Mishra K, Dubey A, et al. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: a journey from the scratch [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(17):1994-2004.
- [2] Nelson D R, Koymans L, Kamataki T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature [J]. *Pharmacogenetics*, 1996, 6(1): 1-42.
- [3] Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: contributions to physiology and disease in women and men [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2016, 31(4): 258-269.
- [4] Miller W R, Mullen P, Sourdain P, et al. Regulation of aromatase activity within the breast [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, 61(3-6): 193-202.
- [5] Geisler J. Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole—of clinical importance? [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(7): 1059-1066.
- [6] 章振林, 岳华. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022版)要点解析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(4): 289-293.
Zhang Z L, Yue H. Interpretation of key points in the diagnosis and treatment guidelines for primary osteoporosis (2022 edition) [J]. *J Intern Intensive Med*, 2024, 30(4): 289-293.
- [7] Cheng C H, Chen L R, Chen K H. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1376.
- [8] Overman R A, Toliver J C, Yeh J Y, et al. United States adults meeting 2010 American College of Rheumatology criteria for treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(11): 1644-1652.
- [9] Ferrari S, Langdahl B. Mechanisms underlying the long-term and withdrawal effects of denosumab therapy on bone [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(5): 307-317.
- [10] Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 394-404.
- [11] Walker M D, Shane E. Postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1979-1991.
- [12] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会. 乳腺癌骨健康全周期管理规范 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(2): 107-124.
National Cancer Center Breast Cancer Expert Committee. Whole-cycle management norms of bone health in breast cancer [J]. *Natl Med J China*, 2024, 104(2): 107-124.
- [13] 尹劲, 周兆文, 普有登, 等. 老年人群骨质疏松发生情况及血清 25-羟维生素 D 对其影响 [J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(1): 67-70.
Yin J, Zhou Z W, Pu Y D, et al. Incidence of osteoporosis and the effect of 25-hydroxyvitamin D on osteoporosis in older people [J]. *Int J Geriatr*, 2023, 44(1): 67-70.
- [14] Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, et al. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer [J]. *J Bone Oncol*, 2021, 28: 100355.
- [15] Mei M, Xiang Z, Yang J, et al. Efficacy of zoledronic acid for prevention of bone loss in early-stage breast cancer patients receiving adjuvant therapy: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials [J]. *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(2): 100507.
- [16] Diana A, Carlino F, Giunta E F, et al. Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): state of the art and proper management in breast cancer patients on endocrine therapy [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(5): 45.
- [17] Balasubramanian A, Wade S W, Adler R A, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(10): 1881-1888.
- [18] Diab D L, Watts N B. The use of denosumab in osteoporosis—an update on efficacy and drug safety [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(9): 1069-1077.
- [19] Gnani M, Pfeiler G, Steger G G, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 339-351.
- [20] Cummings S R, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(2): 190-198.
- [21] Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, et al. Fractures after denosumab discontinuation: a retrospective study of 797 cases [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(9): 1717-1728.
- [22] Shapiro C L. Osteoporosis: a long-term and late-effect of breast cancer treatments [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3094.
- [23] 蒋微, 高玥珊, 方荣华. 老年骨质疏松症合并衰弱的干预措施研究现状 [J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(3): 350-352.
Jiang W, Gao Y S, Fang R H. Current research on intervention measures for senile osteoporosis with frailty in elderly [J]. *Int J Geriatr*, 2022, 43(3): 350-352.