

阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血清脂联素和瘦素水平的影响*

张 华,俞蕴利,朱 亮

(苏州大学附属第二医院药学部 215004)

[摘要] **目的** 观察阿那曲唑辅助治疗对绝经后乳腺癌患者血清脂联素、瘦素水平的影响。**方法** 选取该院 60 例需要术后辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者,每天给予 1 mg 阿那曲唑(每天 1 次)治疗,分别检测其服药前及服药后 3、6、12 个月的血脂、血清脂联素、瘦素水平。**结果** 服用阿那曲唑后 3 个月血脂、血清脂联素、瘦素水平无明显变化,与服药前差异无统计学意义($P>0.05$);6 个月低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显升高,与服药前相比差异有统计学意义($P<0.05$),其余无明显差异;12 个月后总胆固醇(TC)、LDL-C、血清瘦素水平明显升高,而血清脂联素则降低明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。TC、LDL-C 与血清脂联素具有明显负相关性,与血清瘦素水平具有明显正相关性($P<0.05$);血清脂联素与瘦素具有明显负相关性($P<0.05$)。**结论** 绝经后乳腺癌患者术后接受阿那曲唑辅助治疗,可影响血清脂联素、瘦素的水平,从而导致血脂代谢紊乱。

[关键词] 乳腺肿瘤;血清脂联素;瘦素;阿那曲唑**[中图分类号]** R737.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)13-1779-03

Effects of anastrozole on serum adiponectin and leptin in postmenopausal women with breast cancer*

Zhang Hua, Yu Yunli, Zhu Liang

(Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of anastrozole on serum adiponectin and leptin in postmenopausal women with breast cancer. **Methods** 60 postmenopausal women patients with breast cancer needing the postoperative adjuvant endocrine therapy were selected and treated by anastrozole(1 mg, 1/d). Blood lipid, serum adiponectin and leptin level before treatment and in 3, 6, 12 months after medication were detected. **Results** Blood lipid, serum adiponectin and leptin levels after 3-month anastrozole medication had no significant changes compared with those before treatment, and there were no significant differences($P>0.05$). The LDL-C level after 6 months was significantly increased compared with that before treatment, showing the statistically significant difference ($P<0.05$), while others had no differences; TC, LDL-C and serum adiponectin levels after 6 months were significantly increased, while serum adiponectin level was obviously decreased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). TC and LDL-C demonstrated the significantly negative correlation with serum adiponectin level and significantly positive correlation with serum leptin level ($P<0.05$); serum adiponectin was negatively related with serum leptin($P<0.05$). **Conclusion** The anastrozole adjuvant therapy in postmenopausal women with breast cancer after operation can affect the changes of serum adiponectin and leptin, thus leads to the lipid metabolic disorder.

[Key words] breast neoplasms; serum adiponectin; leptin; anastrozole

乳腺癌是临床上女性最常见的恶性肿瘤之一,随着饮食结构和生存环境的改变,发病率逐年上升且有呈年轻化的趋势。研究表明,60%~70%的乳腺癌细胞膜表面存在雌、孕激素受体的表达,因而又被称为激素敏感性肿瘤^[1-2]。理论上讲,抑制其雌、孕激素的表达即可抑制癌细胞的发生、发展、转移。以阿那曲唑为代表的第三代芳香化酶抑制剂可使血清雌激素水平下降 90%以上^[3],较传统的他莫昔芬等药物,无论在前期的辅助治疗或后期的序贯和强化内分泌治疗疗效方面,都有着明显的优势。然而,由于雌激素能降低血脂水平,且绝经后的女性总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)本身即有升高的趋势,因而雌激素水平的下降,对于绝经后的女性体内的血脂水平有较大的影响,从而导致心血管疾病发生率升高。目前,已有临床报道^[4-5]显示,口服阿那曲唑会使绝经后妇女的 TC、LDL-C 明显升高,而对其机制的研究及血脂升高是否会增加心血管疾病的风险还没有确定性的研究证明。目前,大量研

究表明血清脂联素(adiponectin, APN)、瘦素(leptin, LPN)水平与冠心病等疾病具有明显相关性,而 APN、LPN 在体内血脂代谢过程中发挥重要作用^[6-7]。本实验旨在研究阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血清 APN、LPN 水平的影响,从而分析其对血脂及发生心血管等疾病的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2012 年 11 月本院乳腺外科 60 例乳腺癌术后患者,服药年龄:47~75 岁,平均(56±7.2)岁,服药前 TC(4.70±0.21)mmol/L、LDL-C(2.36±0.24)mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)为(1.35±0.16)mmol/L、三酰甘油(TG)为(1.58±1.05)mmol/L, APN(7.74±3.12)mg/L, LPN(2.75±0.58)μg/L,服药时间 1~3 年。

1.1.1 纳入标准 (1)确定绝经(对于绝经的界定^[8]:①≥60 岁;②<60 岁且保留至少一侧卵巢并服用他莫昔芬或者托瑞米芬者,卵泡刺激素或雌二醇水平须在绝经后水平;③<60 岁

表 1 服药前后各个时间段血脂、APN、LPN 水平($\bar{x} \pm s$)

项目	服药前	服药后 3 个月	服药后 6 个月	服药后 12 个月
TC(mmol/L)	4.70±0.21	4.72±0.18	4.99±0.22	5.33±0.37
HDL-C(mmol/L)	1.35±0.16	1.37±0.15	1.38±0.17	1.38±0.22
LDL-C(mmol/L)	2.36±0.24	2.38±0.26	3.06±0.11	3.36±0.51
TG(mmol/L)	1.58±1.05	1.60±1.01	1.61±1.03	1.64±1.00
APN(mg/L)	8.61±0.65	8.36±0.43	8.18±0.45	7.74±3.12
LPN(μ g/L)	2.75±0.58	2.80±0.49	2.95±0.45	3.58±0.40

且保留至少一侧卵巢,停经超过 12 个月;④<60 岁且子宫切除但保留至少一侧卵巢、卵泡刺激素或雌二醇水平须在绝经后水平;⑤双侧卵巢切除);(2)术后病理:雌激素、孕激素受体阳性;(3)术后完成规范化疗,并均需内分泌治疗;(4)服药及随访时间超过 1 年;(5)无肝、肾功能障碍者;(6)未服用影响血脂变化的药物(如皮质类激素、降压药、精神类药物等);(7)病历资料完整。

1.1.2 排除标准^[8] (1)术后病理证实有肝、肺等远处转移;(2)各种因素导致患者依从性差;(3)术前有内分泌辅助治疗;(4)术后 8 周以后开始化疗;(5)肝、肾功能受损或拒绝停用有损肝、肾功能的药物;(6)对阿那曲唑过敏;(7)脂肪肝、肝硬化、活动性肝炎等疾病。

1.2 治疗方法 口服阿那曲唑(阿斯利康制药),每天 1 次,每次 1 mg。

1.3 检测指标 监测患者服药后 3、6、12 个月后的 TC、HDL-C、LDL-C、TG、APN、LPN。

1.4 检测方法 清晨空腹采集静脉血 5 mL,全自动生化分析仪 Olympus 2700 测定 TC、HDL-C、LDL-C、TG。同时抽取 3 mL 静脉血后立即分离血清,置 -20 °C 冻存,双抗体夹心 ELISA 法测定血清 APN、LPN 水平(试剂盒由武汉博士德公司提供),所有标本检测严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,相关性分析采用 Spearman 检验。设检验水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 服药前后各个时间段血脂、APN、LPN 水平 服用阿那曲唑后 3 个月血脂、APN、LPN 水平无明显变化,与服药前相比差异无统计学意义($P>0.05$);服药 6 个月后 LDL-C 明显升高,与服药前相比差异有统计学意义($P<0.05$),而与服药后 3 个月相比则无明显差异($P>0.05$),TC、HDL-C、TG、APN、LPN 等指标无明显变化($P>0.05$);服药 12 个月后 TC、LDL-C、LPN 水平较服用前、服药 3 个月、服药 6 个月明显升高,而血清 APN 则降低明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),HDL-C、TG 则无明显变化,详见表 1。

2.2 血脂与血清 APN、LPN 水平的相关性 TC、LDL-C 与血清 APN 具有明显负相关性($r=-0.351$ 、 -0.639 , $P<0.01$),与血清 LPN 水平具有明显正相关性($r=0.385$ 、 0.226 , $P<0.05$),见表 2、3。

2.3 血清 APN 与 LPN 水平的相关性 血清 APN 与 LPN 具有明显负相关性($r=-0.799$, $P<0.01$)。

表 2 血脂水平与血清 APN 水平的相关性

相关性参数	TC	HDL-C	LDL-C	TG
r	-0.351	-0.249	-0.639	-0.040
P	<0.001	0.124	<0.001	0.343

表 3 血脂水平与血清 LPN 水平的相关性

相关性参数	TC	HDL-C	LDL-C	TG
r	0.385	0.122	0.226	0.281
P	0.008	0.131	<0.001	0.062

3 讨论

对于大部分绝经后雌激素、孕激素受体阳性的早期乳腺癌患者,术后需要内分泌治疗 5 年甚至更长时间。芳香化酶抑制剂阿那曲唑通过阻断绝经后女性雌激素的内源性合成,降低体内雌激素的循环水平,从而达到阻滞肿瘤组织生长,甚至促进癌细胞凋亡的作用。阿那曲唑清除半衰期长达 30~50 h,且吸收迅速完全,较传统的他莫昔芬等药物能明显降低雌激素水平^[9-10]。而雌激素对血脂具有保护作用,雌激素的降低会影响机体血脂的代谢,而这种血脂变化是否会增加心血管疾病发生的风险,目前并未有大宗病例报道,还有待进一步观察。

APN 是脂肪细胞分泌的一种特异性激素蛋白,能促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和血糖吸收,并加强胰岛素的糖异生作用,抑制肝糖原生成,是机体的脂质代谢和血糖稳态的调控网络中的重要调节因子,与心脑血管疾病的发生、进展有密切的相关性。洪军等^[11]在大鼠动脉粥样硬化实验性模型中发现,血清 APN 水平与三酰甘油和低密度脂蛋白呈负相关关系,与高密度脂蛋白呈正相关关系。姜伟华^[12]研究显示:老年冠心病患者血清 LPN、血脂水平异常升高,而血清 APN 水平异常降低,二者浓度变化与冠状动脉病变程度相关密切。

LPN 是一种由肥胖基因编码,脂肪细胞分泌的脂源性激素,内含由 167 个氨基酸残,其主要功能是调节食欲控制机体脂肪沉积,抑制脂肪细胞的合成。在心血管方面,LPN 具有诱发氧化应激,增加交感神经兴奋性,促进血小板聚集等作用,在冠心病发生和发展中起到重要的作用。王学英等^[13]研究报道:冠心病患者血清 LPN 水平明显高于健康者,且与冠状动脉病变呈正相关性,通过进一步随访发现高水平 LPN 患者不良心脏事件发生率高达 65.4%。杨军等^[14]研究显示:LPN 水平可作为评估急性冠脉事件发生、进展有价值的标志物,且与常用冠心病危险分级及冠脉病变程度具有较好的相关性。

本研究显示:口服阿那曲唑后 3 个月体内血脂、血糖、APN、LPN 水平无明显变化,而在 6 个月仅 LDL-C 明显升高,而在 12 个月,TC、LDL-C、FPG、LPN 明显升高,APN 水平则明显降低,进一步分析显示:血清 APN 水平与血脂有明显的正相关性,而 LPN 水平与血脂有明显的负相关性。说明阿那曲唑对血脂有一定程度上的影响,尤其是内分泌治疗时间超过 1 年的患者,且长期服用阿那曲唑患者体内 APN 水平显著减低、LPN 明显升高,提示出现心脑血管病变危险性增加。一项国际乳腺癌研究组(BIG)1-98 试验中,随访 26 个月的结果显示,服用阿那曲唑患者出现不同程度的心血管事件及心、脑血管死亡事件,与本研究结果一致。

综上所述,阿那曲唑作为第三代芳香化酶抑制剂的代表,能明显降低血清雌激素水平,但长期口服能影响机体血脂代谢,降低血清 APN 水平,升高血清 LPN 水平,因而应在服用同时长期监测血脂,预防冠心病等心脑血管疾病的发生。

参考文献

- [1] Newman LA, Mamotmas EP. Review of breast cancer clinical trials conducted by the National Surgical Adjuvant Breast Project[J]. Surg Clin North Am, 2007, 87(2):279-305.
- [2] Cordera F, Jordan VC. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth[J]. Semin Oncol, 2006, 33(6):631-641.
- [3] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group(EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005(365):1687-1717.
- [4] 陆汉红,李青,徐兵河,等.阿那曲唑对绝经后乳腺癌患者血脂的影响[J].中华肿瘤杂志,2011,33(7):520-525.
- [5] 谢瑞莲,王茂源,赖政,等.阿那曲唑和他莫昔芬对绝经后

乳腺癌患者血脂影响的对比研究[J].实用医学杂志,2012,28(24):4153-4155.

- [6] 焦路阳,王宇,袁宇.冠心病患者血清内脂素和脂联素水平的变化及临床意义[J].检验医学,2012,27(5):349-352.
- [7] 张博雅.不同剂量阿托伐他汀对冠脉介入术后血脂、脂联素和炎性因子的影响研究[J].中国实验诊断学,2014,18(4):605-607.
- [8] 陈瑛,王楠,万颖,等.绝经后女性子宫内膜增厚连续 3 年随访研究[J].重庆医学,2014,43(31):3321-3322.
- [9] Dieudonne MN, Bussiere M, Dos Santos E, et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 345(1):271-279.
- [10] 安富荣,崔岚,曹惠明,等.阿那曲唑的药理作用及临床应用[J].中国临床药理学杂志,2001,17(5):367-369.
- [11] 洪军,赵明芬,汪建萍,等.泽泻丹明饮对高脂血症大鼠血脂、脂联素水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(24):300-303.
- [12] 姜伟华.老年冠心病患者血清瘦素、脂联素、血脂水平分析及其与冠状动脉病变的关系[J].中国血液流变学杂志,2013,23(4):625-627.
- [13] 王学英,高炜,薛军,等.血浆瘦素水平与冠心病患者冠状动脉病变程度及预后的相关性分析[J].中国心血管杂志,2011,16(1):12-15.
- [14] 杨军,王光辉,丁赛良,等.血清瘦素水平与冠心病危险分层及冠脉病变程度的相关性[J].重庆医学,2014,43(2):158-160.

(收稿日期:2014-09-08 修回日期:2015-02-21)

(上接第 1778 页)

- control of energy balance[J]. Handb Exp Pharmacol, 2012(209):209-230.
- [4] 矫叔华,杜宝恒.胰多肽与糖尿病性自主神经病变[J].国外医学:内分泌学分册,1990,10(2):75-77.
- [5] Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a unique model for vagal control of endocrine systems[J]. J Auton Nerv Syst, 1983, 9(1):99-111.
- [6] Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat functional implications[J]. J Clin Invest, 2002, 110(9):1243-1250.
- [7] Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease[J]. Diabetologia, 2000, 43(4):393-410.
- [8] Wierup N, Richards WG, Bannan AW, et al. CART knock out mice have impaired insulin secretion and glucose intolerance, altered beta cell morphology and increased body

weight[J]. Regul Pept, 2005, 129(1/2/3):203-211.

- [9] 邓尚平,汪秀琼,周文璧,等.单纯性肥胖者和糖尿病患者血清胰多肽水平观察[J].中内分泌杂志,1989,5(4):199-200.
- [10] Glaser B, Zoghlin G, Pienta K, et al. Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance[J]. Horm Metab Res, 1988, 20(5):288-292.
- [11] Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Riepl RL, et al. Cholecystokinin and pancreatic polypeptide release in diabetic patients with and without autonomic neuropathy[J]. Dig Dis Sci, 1995, 40(2):406-411.
- [12] Ramachandran A, Moses A, Shetty S, et al. A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010(88):302-306.
- [13] 黄娅茜,王宪,孔炜.糖尿病心脏病发病机制的研究进展[J].生理科学进展,2010,41(1):31-36.

(收稿日期:2014-10-27 修回日期:2015-02-17)