

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.09.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230417.0957.002.html\(2023-04-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230417.0957.002.html(2023-04-17))

绝经后乳腺癌内分泌治疗患者骨密度减少的影响因素及有氧运动干预疗效分析*

唐丽春, 孙洁, 景颖颖[△], 李莉

(同济大学附属杨浦医院/上海市杨浦区中心医院乳腺外科, 上海 200090)

[摘要] **目的** 分析绝经后接受内分泌治疗的乳腺癌患者发生骨密度减少的影响因素,以及有氧运动干预对减少骨质丢失的效果。**方法** 选取2019年12月至2021年12月在该院就诊接受辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者176例[包括接受选择性雌激素受体调节剂(SERMs)和芳香化酶抑制剂(AIs)的患者],采用随机数字表法分为干预组($n=90$)和对照组($n=86$),两组均常规服用骨化三醇,干预组在此基础上进行1年的有氧运动干预。采用单因素分析及多元logistic回归分析患者第2~4腰椎和股骨颈骨密度减少的影响因素。**结果** 有氧运动干预1年后,干预组第2~4腰椎、股骨颈骨密度减少量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析结果显示,患者年龄、有氧运动干预、内分泌治疗药物类型、行经年限、体重指数(BMI)和骨折史与第2~4腰椎骨密度减少有关($P<0.05$),患者年龄、有氧运动干预、内分泌治疗药物类型、BMI、骨折史与股骨颈骨密度减少有关($P<0.05$)。多元logistic回归分析结果显示,年龄 >60 岁、未进行有氧运动、AIs治疗、行经年限 >30 年、有骨折史为患者第2~4腰椎骨密度减少的危险因素($P<0.05$);年龄 >60 岁、未进行有氧运动、AIs治疗、有骨折史为患者股骨颈骨密度减少的危险因素($P<0.05$)。**结论** 为期1年的有氧运动干预可有效缓解接受内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者第2~4腰椎和股骨颈骨密度减少。

[关键词] 乳腺癌;内分泌治疗;骨质疏松;有氧运动;影响因素**[中图分类号]** R737.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)09-1384-06

Factors influencing the reduction of bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients treated with endocrine therapy and analysis of the efficacy of aerobic exercise intervention*

TANG Lichun, SUN Jie, JING Yingying[△], LI Li

(Department of Breast Surgery, Yangpu Hospital of Tongji University/Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the factors influencing the development of bone mineral density reduction in postmenopausal breast cancer patients receiving endocrine therapy and the efficacy of aerobic exercise intervention on reducing bone loss. **Methods** A total of 176 postmenopausal breast cancer patients who received adjuvant endocrine therapy, including those receiving selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors (AIs), in this hospital from December 2019 to December 2021 were selected and divided into the intervention group ($n=90$) and the control group ($n=86$) using a randomized numerical table. Both groups were routinely given calcitriol, and the intervention group was given aerobic exercise intervention for one-year on the basis. Univariate analysis and multivariate logistic regression were used to analyse the factors influencing the reduction in bone mineral density of the patient's 2nd to 4th lumbar spine and femoral neck. **Results** After one year of aerobic exercise intervention, the reduction in bone mineral density of the 2nd to 4th lumbar vertebrae and femoral neck in the intervention group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Univariate analysis showed that patients' age, aerobic exercise intervention, type of endocrine therapy medication, years of menstruation, body mass index (BMI) and fracture history were associated with the reduction of bone mineral density in the 2nd to 4th lumbar vertebrae ($P<0.05$); patient age, aerobic exercise intervention, type of endocrine therapy medication,

* 基金项目:同济大学附属杨浦医院科研基金项目(Se1201837)。 作者简介:唐丽春(1970—),主管护师,本科,主要从事外科康复护理

研究。 [△] 通信作者, E-mail: jingyy021@163.com。

BMI and fracture history were associated with reduced bone mineral density in the femoral neck ($P < 0.05$). Multiple logistic regression results showed that age > 60 years, no aerobic exercise, AIs treatment, menstruation period > 30 years, and with history of fracture were the risk factors for the reduction of bone mineral density in the 2nd to 4th lumbar vertebrae of patients ($P < 0.05$); age > 60 years, no aerobic exercise, AIs treatment, and with history of fracture were the risk factors for the reduction of bone mineral density in the femoral neck in patients; the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** One-year aerobic exercise intervention is effective in slowing the reduction of bone mineral density in the 2nd to 4th lumbar spine and femoral neck of postmenopausal breast cancer patients receiving endocrine therapy.

[Key words] breast carcinoma; endocrine therapy; osteoporosis; aerobic exercise; influencing factor

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的一种高度异质性的恶性肿瘤, 约占女性恶性肿瘤的 1/4, 是全世界女性与癌症相关死亡的第二大主要原因^[1-2]。近年来随着经济水平的发展和生活方式的转变, 我国女性乳腺癌发病人数及死亡人数均居世界首位, 乳腺癌新发及死亡病例分别贡献了全球疾病负担的近 1/5^[3]。自 20 世纪 90 年代以来全球乳腺癌死亡率呈现出下降趋势, 究其原因: 一是乳腺癌筛查工作的开展, 使早期发现病例的比例增加; 二是多学科诊疗模式和新的药物使乳腺癌全身治疗(化疗、内分泌治疗)疗效提高, 乳腺癌已成为疗效最佳的实体肿瘤之一。乳腺癌患者的生存时间明显延长, 如何提高患者长期生存质量成为临床重点关注问题。

乳腺组织的生长依赖于雌激素, 其中雌二醇与其受体结合后进入细胞, 通过一系列过程激活雌激素敏感基因, 促进肿瘤细胞生长。内分泌治疗通过降低或消除体内雌激素水平, 进而抑制乳腺癌细胞的生长繁殖, 从而降低乳腺癌复发或转移概率^[4]。绝经后乳腺癌患者的内分泌治疗包括选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AIs)。乳腺癌内分泌治疗后雌激素失活, 患者体内雌激素明显下降, 雌激素的缺乏引起骨形成与骨吸收失衡, 使骨质吸收多而形成少, 导致骨小梁结构疏松化和骨量丢失加速, 引起骨钙质减少和继发性骨质疏松, 从而增加骨质疏松性骨折的发生风险^[5-6], 严重降低患者生存质量和治疗依从性, 为乳腺癌复发埋下隐患。

绝经后乳腺癌患者术后骨安全的综合管理需要临床医护人员共同参与。本研究初步分析绝经后乳腺癌患者骨质丢失的相关危险因素, 同时评价为期 1 年的有氧运动干预对绝经后乳腺癌接受内分泌治疗患者第 2~4 腰椎及股骨颈骨密度减少的改善效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 12 月至 2021 年 12 月在本院就诊治疗的绝经后乳腺癌患者 259 例, 其中乳腺癌术后接受辅助内分泌治疗的患者 213 例, 经过筛选, 本研究纳

入符合标准的研究对象 176 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 50 岁; (2) 绝经后乳腺癌患者卵泡刺激素(FSH) > 40 U/L 且雌二醇(E2) < 30 pg/mL; (3) 术后接受辅助内分泌治疗(包括 SERMs 类药物和 AIs 类药物)。排除标准: (1) 药物所致停经或绝经未达 1 年以上者; (2) 继发性骨质疏松症者; (3) 服用各种影响骨代谢药物达 6 个月以上者; (4) 有心肺疾患和影响运动的神经肌肉、关节疾病及其他恶性肿瘤病史者。按照随机数字表法将 176 例患者分别入组干预组($n=90$)和对照组($n=86$)。详细询问入组患者病史、月经史、骨折史、吸烟史、内分泌治疗药物类型, 并检测身高、体重、血压、脉搏等指标。入组患者平均年龄(62.83 ± 8.95)岁, 第 2~4 腰椎平均骨密度(1.102 ± 0.151)g/cm², 股骨颈平均骨密度(0.791 ± 0.122)g/cm²。两组患者的年龄、病程、骨折史、吸烟史、内分泌治疗药物类型、体重指数(BMI)、行经年限、平均骨密度等比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1, 具有可比性。本研究方案获得本院伦理委员会批准, 患者或家属签署了知情同意书。

1.2 方法

两组患者分别接受 SERMs(他莫昔芬 20 mg/d, 江苏扬子江药业集团)治疗或 AIs[阿那曲唑 1 mg/d, 阿斯利康药业(中国)有限公司]治疗, 均常规服用骨化三醇(青岛正大海尔制药有限公司)0.25 μ g/d。干预组在此基础上发放本科室自行编制的《有氧运动手册》, 并对患者进行为期 1 年的有氧运动干预, 内容包括: (1) 运动形式。住院期间采用病区快方式, 出院后根据患者生活环境及日常运动习惯指导患者选择快走、慢跑、健身操、骑自行车等形式。(2) 运动强度。评估患者的生理机能, 向其讲述有氧运动过程中遇到的问题及应对措施, 以及怎样预防并发症和意外事件的发生。根据患者的年龄和静息心率, 依据 Karvonen 公式^[7], 计算出运动最佳靶心率, 具体公式如下: 最大心率(bpm) = 220 - 年龄(岁), 心率储备(bpm) = 最大心率(bpm) - 静息心率(bpm), 靶心率(bpm) = 心率储备(bpm) \times 0.7 + 静息心率(bpm)。采用运动手环检测患者心率, 首次运动前测定患者个体安静心率, 计算目标心率, 测算运动强度, 实验周期

内每周一由课题组成员为患者按上述方法重新测算运动强度,要求在 2~4 周逐渐增加运动强度至 70% 左右的心率储备。(3)运动时间和频率。每周锻炼 5 d,每天累计活动 50 min 左右,包括关节活动和拉伸等准备、放松活动,运动时既要防止因疼痛而不活动,也要注意保护骨骼、关节等,避免受伤。(4)指导填写运动日记。详细记录有氧运动时间、频次、主观感受及过程中遇到的问题等。每周进行 1 次电话回访,解答患者在有氧运动中遇到的问题并督促完成运动计划,给予支持和鼓励(如:语言鼓励、发放小礼品等方式)。

1.3 观察指标

表 1 两组患者一般资料比较

项目	干预组($n=90$)	对照组($n=86$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.12 \pm 8.85	62.48 \pm 9.06	1.059	0.348
病程($\bar{x}\pm s$,年)	5.79 \pm 1.86	5.45 \pm 1.67	0.141	0.524
骨折史[$n(\%)$]			1.163	0.185
有	12(13.3)	11(12.8)		
无	78(86.7)	75(87.2)		
吸烟史[$n(\%)$]			1.263	0.133
有	14(15.6)	12(14.0)		
无	76(84.4)	74(86.0)		
内分泌治疗药物类型[$n(\%)$]			1.081	0.246
SERMs	30(33.3)	29(33.7)		
AIs	60(66.7)	57(66.3)		
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/cm ²)	22.35 \pm 2.71	21.96 \pm 2.88	0.608	0.436
行经年限($\bar{x}\pm s$,年)	30.51 \pm 5.21	30.84 \pm 4.97	0.147	0.721
骨密度($\bar{x}\pm s$,g/cm ²)				
第 2~4 腰椎	1.097 \pm 0.163	1.106 \pm 0.137	-1.324	0.189
股骨颈	0.792 \pm 0.127	0.790 \pm 0.116	0.108	0.914

1.4 统计学处理

所有数据双人录入、核查,使用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计数资料用例数或百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;非正态分布计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验;采用多元 logistic 回归分析患者第 2~4 腰椎和股骨颈骨密度减少的影响因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同用药类型患者第 2~4 腰椎和股骨颈的骨密度年减少量情况

随访 1 年后,SERMs 与 AIs 治疗患者第 2~4 腰椎骨密度年减少量比较,差异有统计学意义($P=0.012$);SERMs 与 AIs 治疗患者股骨颈骨密度年减少量比较,差异亦有统计学意义($P=0.037$),见表 2。

(1)收集两组患者一般资料,包括年龄、吸烟史、有氧运动干预、内分泌治疗药物类型、行经年限、BMI、骨折史等。(2)测量干预前及有氧运动干预 1 年后,两组患者第 2~4 腰椎、股骨颈的骨密度数值。由专业技术人员使用美国 Hologic 公司生产的 Discovery Wi 床式骨密度测试仪,应用双能 X 射线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry,DEXA)在体位前后一致的条件下测定第 2~4 腰椎和股骨颈的骨密度。测量部位包括第 2~4 腰椎、非优势侧股骨的股骨颈。骨密度参数以骨矿面密度(g/cm²)表示,即测定单位横径的平均骨矿物质含量。

表 2 不同类型内分泌药物治疗患者第 2~4 腰椎和股骨颈的骨密度年减少量比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

内分泌治疗药物类型	n	第 2~4 腰椎	股骨颈
SERMs	59	0.024 9 \pm 0.007 4	0.016 4 \pm 0.002 4
AIs	117	0.028 9 \pm 0.004 8	0.018 1 \pm 0.004 1
t		-2.695	-2.176
P		0.012	0.037

2.2 两组患者第 2~4 腰椎和股骨颈的骨密度年减少率比较

随访 1 年后,干预组第 2~4 腰椎骨密度减少率为[0.028 2(0.025 9,0.030 6)]%,低于对照组的[0.031 5(0.029 5,0.033 6)]%,差异有统计学意义($P=0.002$);干预组股骨颈骨密度减少率为[0.017 6(0.016 6,0.018 5)]%,低于对照组的[0.018 7

(0.017 8, 0.019 5]%, 差异有统计学意义 ($P = 0.013$)。

2.3 患者第 2~4 腰椎和股骨颈骨密度减少的影响因素

2.3.1 单因素分析

患者年龄、有氧运动干预、内分泌治疗药物类型、

行经年限、BMI 和骨折史与第 2~4 腰椎骨密度减少有关 ($P < 0.05$), 而吸烟史与第 2~4 腰椎骨密度减少无明显相关性 ($P > 0.05$)。患者年龄、有氧运动干预、内分泌治疗药物类型、BMI、骨折史与股骨颈骨密度减少有关 ($P < 0.05$), 而吸烟史、行经年限与股骨颈骨密度减少无明显相关性 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 患者第 2~4 腰椎和股骨颈骨密度减少的单因素分析 ($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

项目	<i>n</i>	第 2~4 腰椎骨密度减少量	<i>t</i>	<i>P</i>	股骨颈骨密度减少量	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			-5.798	0.001		-6.726	0.001
≤60 岁	88	0.024 1±0.008 2			0.015 9±0.003 0		
>60 岁	88	0.031 0±0.007 5			0.018 9±0.002 9		
有氧运动干预			3.287	0.001		2.572	0.011
否	86	0.029 6±0.007 7			0.018 0±0.003 3		
是	90	0.025 5±0.008 9			0.016 8±0.003 2		
吸烟史			-1.661	0.098		-1.137	0.264
否	150	0.027 1±0.008 6			0.017 3±0.003 2		
是	26	0.030 1±0.007 7			0.018 2±0.003 8		
内分泌治疗药物类型			-2.970	0.003		-2.828	0.005
SERMs	59	0.024 9±0.008 9			0.016 4±0.003 0		
AIs	117	0.028 9±0.008 1			0.018 0±0.003 3		
行经年限			2.866	0.005		-0.400	0.690
≤30 年	64	0.026 2±0.008 4			0.017 3±0.003 2		
>30 年	112	0.029 9±0.008 3			0.017 5±0.003 4		
BMI			2.331	0.021		2.182	0.030
≤22.5 kg/cm ²	96	0.028 9±0.008 2			0.017 9±0.003 2		
>22.5 kg/cm ²	80	0.025 9±0.008 8			0.016 8±0.003 3		
骨折史			-3.373	0.001		-2.870	0.005
否	153	0.026 7±0.008 4			0.017 1±0.003 3		
是	23	0.033 0±0.007 6			0.019 2±0.002 6		

2.3.2 多元 logistic 回归分析

以患者第 2~4 腰椎和股骨颈骨密度减少量为因变量, 以单因素分析中差异有统计学意义的项目为自变量, 进行多元 logistic 回归分析。自变量赋值方式见表 4。

表 4 骨密度减少影响因素自变量赋值

自变量	赋值方式
年龄(岁)	≤60=0; >60=1
有氧运动干预	否=0; 是=1
内分泌治疗药物类型	SERMs=0; AIs=1
行经年限(年)	≤30=0; >30=1
BMI(kg/cm ²)	≤22.5=0; >22.5=1
骨折史	无=0; 有=1

多元 logistic 回归分析结果显示, 年龄>60 岁、未

进行有氧运动、AIs 治疗、行经年限>30 年、有骨折史为患者第 2~4 腰椎骨密度减少的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 5; 年龄>60 岁、未进行有氧运动、AIs 治疗、有骨折史为患者股骨颈骨密度减少的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 5 患者第 2~4 腰椎骨密度减少影响因素的多元 logistic 回归分析 ($n = 176$)

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
常量	39.317	6.153		16.932	<0.001
年龄	9.596	5.262	1.000	3.270	0.001
有氧运动干预	-16.943	4.874	-0.869	-4.098	<0.001
内分泌治疗药物类型	10.082	4.913	0.884	3.175	0.002
行经年限	5.635	3.274	0.572	2.153	0.033
骨折史	7.270	4.833	0.764	2.696	0.008

$R^2 = 0.538, F = 7.405, P < 0.001$ 。

表 6 患者股骨颈骨密度减少的多元 logistic 回归分析 ($n=176$)

项目	B	SE	β	t	P
常量	31.012	5.874		15.637	<0.001
年龄	10.020	2.589	1.000	3.293	0.001
有氧运动干预	-15.272	4.957	-0.702	-5.504	<0.001
内分泌治疗药物类型	5.326	4.209	0.631	2.308	0.022
骨折史	6.316	4.992	0.705	2.513	0.013

$R^2=0.552, F=8.219, P<0.001$ 。

3 讨论

骨密度是评价骨骼健康的一项重要指标,也是诊断骨质疏松症的主要依据。女性骨密度在一定程度上受其体内雌激素水平的影响,雌激素可通过与成骨细胞和破骨细胞表面的雌激素受体结合,促进降钙素的合成与分泌,以及降低骨细胞对甲状旁腺素的敏感性等多种途径影响骨组织的代谢,抑制骨吸收、促进骨形成^[8]。绝经后,由于女性卵巢功能逐渐衰退,体内雌激素水平逐渐降低,成骨细胞依赖雌激素的兴奋性减弱、活性降低,而破骨细胞的重吸收功能相对增强,成骨与破骨之间的动态平衡被破坏,致骨小梁数量减少、骨矿含量下降,增加患者骨脆性、破坏骨微结构,进而明显增加骨质疏松和骨折的风险。美国国家妇女健康研究(the Study of Women's Health Across the Nation, SWAN)报道,在绝经后雌激素水平降低的影响下,绝经后妇女的骨密度通常以每年2%~4%的速度下降,腰椎和髌部的骨密度每年分别下降0.022 g/cm² (2.0%)和0.013 g/cm² (1.4%)^[9]。国内学者研究显示,老年乳腺癌术后接受放化疗和内分泌治疗患者的骨质疏松患病率高达51.3%^[10];老年乳腺癌患者AIs治疗3个月后,其股骨颈、腰椎和髌部的骨密度均有明显降低^[11]。国外研究表明,与自然绝经女性相比,接受AIs治疗的乳腺癌患者骨质流失增加2~4倍^[12-14]。既往研究报道,年龄、家族史、骨折史、BMI、吸烟与否、绝经时间、代谢综合征等是老年女性骨质疏松的主要影响因素^[15-16],本研究分析结果与之前研究报道基本一致。

中国女性乳腺癌的发病高峰在更年期^[17],在此期间由于患者体内雌激素水平下降明显,骨平衡被破坏,且乳腺癌细胞对骨细胞具有直接作用;同时,化疗、内分泌治疗等直接或间接影响体内雌激素水平,使其对骨骼的保护作用也随之削弱,导致患者骨密度进一步降低^[18]。因此,绝经后乳腺癌患者与同龄健康女性相比,存在骨质丢失的多个危险因素,导致骨质疏松和骨折风险进一步升高,生存质量明显下降。本研究中,接受AIs治疗的患者由于抑制了周围组织雌激素合成,骨密度下降明显,第2~4腰椎骨密度年减少量为(0.028 9±0.004 8)g/cm²,股骨颈骨密度年减

少量为(0.018 1±0.004 1)g/cm²,而服用SERMs类药物的患者骨密度同比下降幅度较小,这主要是由于SERMs类药物选择性竞争抑制雌激素受体,并没有降低患者体内雌激素水平。

运动对骨密度有重要的影响,运动产生的机械应力作为一种刺激,可以通过骨细胞机械感受器激活骨重塑,增强骨的代谢活动,对骨的生成、改建有重要作用。有氧运动是指人们通过正常呼吸,在氧气充分供应的情况下进行的强度低且富韵律性的运动,而在众多的运动项目中,快走、慢跑、健身操、骑自行车等有氧运动由于简单、生活化,便于学习、掌握和应用,深受女性青睐。有氧运动不仅能激活调节骨形成和骨吸收的信号通路,维持二者动态平衡,保证骨代谢稳定,防止骨质流失;还可以有效改善血流动力学状态,增加血液中红细胞、血红蛋白水平,提高机体携氧能力和骨组织血液供应,增强神经内分泌效果和人体免疫力,使乳腺癌患者的营养水平、代谢能力、生存质量得到明显改善^[19]。多项研究显示,有氧运动能缓解乳腺癌患者化疗和疾病所致的精力疲乏、体力虚弱、沮丧等癌因性疲乏症状,改善患者精神压力和心理应激反应,提高其活动能力、认知功能和生存质量^[20-21]。刘明等^[22]研究证实,中等强度有氧运动可明显改变绝经后女性体内雌激素水平,有助于增加细胞代谢和骨代谢,促进骨密度生长,使骨量保持较高水平,改善妇女的骨密度情况。本研究在参照《绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识》^[23]后,在常规治疗基础上制订有氧运动干预措施。结果表明,实施有氧运动干预可缓解绝经后乳腺癌患者的骨密度降低。后期,课题组将根据患者年龄段实施更有针对性的运动处方,提高有氧运动的依从性和干预效果,以达到提升乳腺癌内分泌治疗患者长期生存质量的目标。

综上所述,通过给予绝经后接受内分泌治疗的乳腺癌患者为期1年的有氧运动干预,有效缓解了患者第2~4腰椎、股骨颈的骨密度减少。有氧运动作为一种非药物治疗手段,具有经济性、安全性、易于被患者接受并长期保持的优势,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et

- al. Cancer statistics, 2021[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33.
- [3] International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory: cancer today[EB/OL]. (2020-12-14) [2021-12-01]. <https://gco.iarc.fr/today>.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040.
- [5] GROSSMANN M, RAMCHAND S K, MILAT F, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: position statement summary[J]. *Med J Aust*, 2019, 211(5):224-229.
- [6] YAO S, LAURENT C A, ROH J M, et al. Serum bone markers and risk of osteoporosis and fragility fractures in women who received endocrine therapy for breast cancer: a prospective study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(1):187-195.
- [7] CHOU T H, AKINS J D, CRAWFORD C K, et al. Low stroke volume during exercise with hot skin is due to elevated heart rate[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(10):2025-2032.
- [8] OHNAKA K. Aging and homeostasis. Sex hormones and aging[J]. *Clin Calcium*, 2017, 27(7):947-954.
- [9] GREENDALE G A, SOWERS M, HAN W, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(1):111-118.
- [10] 吴培丽, 蔡思清, 李毅中, 等. 乳腺癌治疗后高骨质疏松患病率及相关因素分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5):683-688.
- [11] 朱惠, 龚珏, 顾晓红. 老年乳腺癌患者芳香化酶抑制剂治疗后骨质疏松状况分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(12):1479-1482.
- [12] HAMOOD R, HAMOOD H, MCRHASIN I, et al. Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: assessment of risk and adherence to screening recommendations[J]. *Osteoporosis Int*, 2019, 30(1):187-200.
- [13] BADO I, GUALA Z, FUQUA S A W, et al. Estrogen receptors in breast and bone: from virtue of remodeling to vileness of metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(32):4527-4537.
- [14] HADJI P, AAPRO M S, BODY J J, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO, IMS, and SIOG[J]. *J Bone Oncol*, 2017, 7:1-12.
- [15] 穆志静, 修双玲, 孙丽娜, 等. 老年 2 型糖尿病患者骨质疏松影响因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(11):1171-1173.
- [16] 莫惠梅, 肖丹丹, 符蝶, 等. 海口市琼山区老年女性骨质疏松影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(5):561-563.
- [17] 何明艳, 朱碧琪, 钟媛, 等. 2005—2013 年中国女性乳腺癌发病及死亡趋势分析[J]. *中华疾病控制*, 2019, 23(1):10-14.
- [18] YAO S, LAURENT C A, ROH J M, et al. Serum bone markers and risk of osteoporosis and fragility fractures in women who received endocrine therapy for breast cancer: a prospective study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(1):187-195.
- [19] 杜萍, 周峥, 陆瑶, 等. 有氧运动对乳腺癌患者化疗期间携氧能力及生活质量的临床疗效[J]. *中国康复*, 2019, 34(11):596-598.
- [20] POIER D, BÜSSING A, RODRIGUES RECHIA D, et al. Influence of a multimodal and multimodal-aerobic therapy concept on health-related quality of life in breast cancer survivors [J/OL]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18 [2022-06-10]. <https://doi.org/10.1177/1534735418820447>.
- [21] 朱康琳, 王莉莉, 姬秋晨. 有氧运动联合抗阻训练对接受芳香化酶抑制剂治疗的绝经后乳腺癌患者生活质量的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(8):1078-1083, 1088.
- [22] 刘明, 杨建全. 长期有氧运动对女性骨质疏松患者雌激素水平和骨质成分影响观察[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(18):1688-1690, 1694.
- [23] 中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组. 绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(7):554-558.