

# 绝经前 HR 阳性乳腺癌患者在辅助内分泌治疗期间部分不良反应的对比研究\*

龙泉伊<sup>1,2</sup> 李宏江<sup>1,2</sup>

(四川大学华西医院 1. 普外科; 2. 乳腺疾病中心, 四川 成都 610041)

**【摘要】** 目的 评估辅助内分泌治疗对绝经前乳腺癌患者血管舒缩症状及骨质疏松发生的影响。方法 收集 2018 年 12 月—2019 年 12 月四川大学华西医院由同一医师进行手术且术后接收辅助内分泌治疗的绝经前激素受体 (HR) 阳性的原发性乳腺癌女性患者 101 例, 分为托瑞米芬单药组 (TOR 组,  $n=24$ )、他莫昔芬单药组 (TAM 组,  $n=27$ ) 和联合卵巢功能抑制组 (联合 OFS 组,  $n=50$ )。随访并比较 3 组患者骨质疏松发生率、骨保护药使用率、骨质疏松相关疼痛和血管舒缩症状等不良反应发生率。结果 TOR 组、TAM 组和联合 OFS 组这 3 种不同的内分泌治疗方式导致的骨质疏松发生率分别为 4.17%、18.52% 和 40.00%, 骨保护药使用率分别为 0.00%、7.41% 和 24.00%、血管舒缩症状发生率分别为 33.33%、74.07% 和 48.00%, 差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 两两比较结果显示, TOR 组的骨质疏松发生率、骨保护药使用率低于联合 OFS 组, 差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), TOR 组发生血管舒缩症状的概率低于 TAM 组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结论 与联合 OFS 组相比, TOR 单药治疗可降低骨质疏松风险及骨保护药使用率; 相比 TAM 组, TOR 组血管舒缩症状发生率更低, 对患者生活质量影响更小。因此, 对于绝经前 HR 阳性乳腺癌患者, TOR 可作为辅助内分泌治疗的优选方案, 建议结合患者具体情况实施个体化治疗。

**【关键词】** 绝经前乳腺癌; 内分泌治疗; 激素受体; 托瑞米芬; 不良反应

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.03.014

## A comparative study of certain adverse reactions during adjuvant endocrine therapy in premenopausal HR-positive breast cancer patients

LONG Quanyi<sup>1,2</sup>, LI Hongjiang<sup>1,2</sup>

(1. Department of General Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Breast Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**【Abstract】** **Objective** To assess the impact of adjuvant endocrine therapy on vasomotor symptoms and osteoporosis in premenopausal breast cancer patients. **Methods** A total of 101 female patients with hormone-receptor (HR) positive premenopausal primary breast cancer who underwent breast cancer surgery by the same physician in West China Hospital of Sichuan University from December 2018 to December 2019 were collected. Clinical information of patients was collected and followed up. There were 24 patients treated with Toremifene (TOR) alone, 27 patients treated with Tamoxifen (TAM) alone, and 50 patients treated with Ovarian function suppression (OFS). The incidence of osteoporosis, the use of bone protective drugs, the incidence of osteoporotic pain and vasomotor symptoms were compared after endocrine therapy. **Results** The incidence of osteoporosis in TOR group, TAM group and combined OFS group was 4.17%, 18.52% and 40.00%, respectively, and the utilization rate of bone protective drugs was 0.00%, 7.41% and 24.00%, respectively. The incidence of vasomotor symptoms was 33.33%, 74.07% and 48.00%, respectively, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Pound-wise comparison results showed that the incidence of osteoporosis and utilization rate of bone protective drugs in TOR group were lower than those in the combined OFS group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2022YFS0138); 四川省科技厅支撑计划项目 (2017SZ0065)

通信作者: 李宏江, E-mail: lihongjiang@sohu.com

引用本文: 龙泉伊, 李宏江. 绝经前 HR 阳性乳腺癌患者在辅助内分泌治疗期间部分不良反应的对比研究[J]. 西部医学, 2026, 38(3): 404-409.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.03.014

probability of vasomotor symptoms in TOR group was lower than that in TAM group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with the combination of OFS, TOR alone has a lower probability of developing osteoporosis symptoms and the use of bone protective drugs. Compared with TAM, TOR alone has a lower incidence of vasomotor and a smaller impact on patients' quality of life. Therefore, it is a good choice for adjuvant endocrine therapy for breast cancer. In clinical use, individual treatment plans can be customized according to the patient's physical condition.

**【Key words】** Premenopausal breast cancer; Endocrine therapy; Hormone-receptor; Toremifene; Adverse reaction

内分泌治疗是激素受体 (Hormone-receptor, HR) 阳性乳腺癌患者治疗的基石, 对于中、高危的绝经前患者, 指南推荐联合卵巢功能抑制 (Ovarian function suppression, OFS) 治疗<sup>[1-2]</sup>, 尽管与内分泌治疗相关的不良事件发生频率很高, 但在随访期间, 这一主题仍然经常被低估和处理不足。有研究显示, 高达 50% 的乳腺癌患者未能坚持完整的规范内分泌治疗, 从而导致疾病复发风险的增加<sup>[3-4]</sup>。辅助内分泌治疗可选的方案很多, 药物各自的副作用和代谢影响均有所不同<sup>[5]</sup>。基于此, 本研究拟开展此回顾性临床研究探索内分泌治疗对 HR 阳性的早期绝经前乳腺癌患者血管舒缩症状及骨质疏松症发生的相关性, 并评估托瑞米芬 (Toremifene, TOR) 在绝经前乳腺癌中的价值, 为制定个体化治疗方案提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究, 收集 2018 年 12 月—2019 年 12 月四川大学华西医院由同一医师进行手术的绝经前 HR 阳性乳腺癌患者, 依据纳入标准和排除标准收集患者的临床及治疗信息, 并进行电话随访。纳入标准: ①年龄  $\geq 18$  岁且  $\leq 50$  岁的绝经前女性乳腺癌患者。②病理学确诊 HR 为阳性, 无论人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 状态及核增殖抗原 Ki-67 的状态。③原发性乳腺癌, 术后行辅助内分泌治疗。④患者全身状况良好, 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~2 分或卡氏功能状态评分 (Karnofsky performance status, KPS) 评分  $\geq 60$  分。⑤完成标准的辅助治疗 (包括手术或者化疗)。⑥基本信息、病理资料、免疫组化信息、内分泌药物治疗方案等完整。⑦术前未行化疗或者解救治疗。排除标准: ①研究前已接受内分泌治疗或内分泌替代疗法。②术前已行化疗。③既往有同侧或对侧乳腺癌病史。④有远处转移, 或者是进展期乳腺癌的患者。治疗前均进行胸部 CT、腹部 CT、妇科彩色多普勒超声和骨扫描来排除远处转移。⑤有其他恶性肿瘤病史 (皮肤鳞状细胞癌、皮肤基底细胞癌除外)。⑥乳腺癌为其他肿瘤转移病灶。⑦有心、肺、肝、肾等重要器官功能严重不良者。⑧有明显影响胃肠道功

能的疾病 (如吸收不良综合征), 或不能吞咽口服药物者。⑨妊娠期乳腺癌。⑩停经、绝经患者以及不能确定月经情况的患者, 例如已行子宫切除。根据纳入及排除标准, 共纳入患者 101 例, 年龄 18~54 岁, 平均  $(46.00 \pm 5.89)$  岁。其中单独行 TOR 治疗的患者 24 例 (TOR 组), 单独行他莫昔芬 (Tamoxifen, TAM) 治疗的患者 27 例 (TAM 组), 联合 OFS 治疗的患者 50 例 (联合 OFS 组)。纳入的患者均依据接受治疗时较新的乳腺癌治疗相关指南进行规范的治疗。本研究涉及的药品有: 枸橼酸托瑞米芬片 (福安药业集团宁波天衡制药有限公司)、枸橼酸他莫昔芬片 (扬子江药业集团有限公司)、注射用醋酸亮丙瑞林微球、醋酸戈舍瑞林缓释植入剂、来曲唑等芳香化酶抑制剂。该研究已获四川大学华西医院生物医学伦理委员会批准 [审批号: 2023 年审 (2234)], 患者知情同意书豁免。在本项研究中, 所有涉及人类受试者的步骤和程序都严格遵循《赫尔辛基宣言》(2013 年修订版) 的规定执行。

1.2 观察指标及随访 通过调阅门诊、住院病历医院管理信息系统收集患者基础信息, 电话随访补充收集患者的相关资料, 了解患者骨质疏松发生情况、骨保护药使用情况、骨质疏松相关疼痛和血管舒缩症状。收集患者的一般资料, 包括年龄、身高、体重指数 (BMI)、绝经情况、基础疾病等合并症等; 手术相关变量, 包括病理类型、手术方式、淋巴结转移数量、肿瘤大小、病理分子亚型 (雌激素及孕激素受体表达情况、HER-2 表达情况、Ki-67 表达情况), 乳腺癌的综合治疗的具体治疗方案 (如内分泌治疗及具体的用药、化学治疗、放疗等) 等。随访问题包括: 患者是否使用双膦酸盐类、地舒单抗、降钙素, 六点行为评分法 (6-Point behavioral rating scale, BRS-6) 内容, 患者有无血管舒缩症状。随访时间截止至 2023 年 11 月。

1.3 评价标准 ①乳腺癌雌激素受体 (Estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (Progesterone receptor, PR) 指标阳性的判断标准, 定为  $\geq 1\%$ <sup>[6]</sup>。②绝经判断标准依据患者手术时的《NCCN 临床实践指南: 乳腺癌 (3)》<sup>[7]</sup>。③骨质疏松症判断根据患者就诊期间门诊医生的诊断证明 (医师根据询问患者的病史、相关

症状、查体及检查结果来进行诊断)。④骨保护药的使用:是否使用双膦酸盐类、地舒单抗、降钙素。⑤骨质疏松相关疼痛评估采用 BRS-6<sup>[8]</sup>。将疼痛分为 6 级,每级定为 1 分,从 0 分(无疼痛)到 5 分(剧烈疼痛,无法从事正常工作和生活):无疼痛;有疼痛但易被忽视;有疼痛,无法忽视,但不干扰日常生活;有疼痛,无法忽视,干扰注意力;有疼痛,无法忽视,所有日常活动均受影响,但能完成基本生理需求如进食和排便等;存在剧烈疼痛,无法忽视,需休息或卧床休息。⑥血管舒缩症状:主观测量的方法依靠妇女自身回忆、描述来确定是否有血管舒缩症状,通过提问症状有无<sup>[9]</sup>。⑦BMI 的判定标准<sup>[10]</sup>。

1.4 统计学分析 采用 IBM SPSS Statistics 25.0 和 R 软件(version 4.2.1, <https://www.r-project.org>) 进行数据处理分析。通过 Shapiro-Wilk 检验和 Q-Q 图对计量资料进行正态性检验,通过 Leven's 检验判断组间方差齐性。使用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述符合正态分布且组间差异均匀的统计数据,使用单因素方差分析进行组间整体比较,并使用“Bonferroni”校正方法进行组间多重比较。对于不服从正态分布或组

间差异的统计数据,使用中位数(上下四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,使用 Kruskal-Wallis  $H$  进行组间整体比较,使用“Bonferroni”校正方法进行组间多重比较。计数资料以例数(百分率)表达,在进行组间比较时,使用  $R \times C$  卡方检验或 Fisher 确切概率法来评估整体差异,并应用“Bonferroni”校正技术调整多重比较的结果。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线比较

2.1.1 基线特征分析 根据纳入及排除相关标准,本研究共纳入患者 101 例,均为 ER 阳性和(或者)PR 阳性,3 组患者术前均未有骨质疏松症、均未使用骨保护药。在内分泌治疗期间,联合 OFS 组的患者均使用了碳酸钙 D3 片,600 mg, bid。3 组年龄比较存在统计学差异( $H = 11.247, P = 0.004$ );两两比较结果显示, TOR 组患者年龄大于 TAM 组和联合 OFS 组(均  $P < 0.05$ ),而 TAM 组和联合 OFS 组患者的年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组患者 BMI、免疫组化(ER、PR、HER-2、Ki-67)、TNM 分期及术前血管舒缩症状差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组患者基线特征分析[( $\bar{x} \pm s$ ),  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Baseline characteristics of the three groups

特征	总例数( $n=101$ )	TOR 组( $n=24$ )	TAM 组( $n=27$ )	联合 OFS 组( $n=50$ )	$\chi^2/H/F$	$P$
年龄(岁)	46.00(41.00, 49.00)	48.50(45.25, 50.00) <sup>①②</sup>	45.00(41.00, 46.00)	45.00(39.00, 48.25)	11.247	0.004
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	22.27±2.61	22.80±2.58	22.50±3.02	21.89±2.37	1.140	0.324
ER					—	0.074
0	3(2.97)	2(8.33)	1(3.70)	0(0.00)		
1	98(97.03)	22(91.67)	26(96.30)	50(100.00)		
PR					—	0.352
0	4(3.96)	2(8.33)	1(3.70)	1(2.00)		
1	97(96.04)	22(91.67)	26(96.30)	49(98.00)		
HER-2					0.856	0.652
0	25(24.75)	7(29.17)	5(18.52)	13(26.00)		
1	76(75.25)	17(70.83)	22(81.48)	37(74.00)		
Ki-67					—	0.086
≤20%	4(3.96)	3(12.50)	0(0.00)	1(2.00)		
>20%	97(96.04)	21(87.50)	27(100.00)	49(98.00)		
TNM 分期					—	0.591
1	31(30.69)	8(33.33)	7(25.93)	16(32.00)		
2	62(61.39)	16(66.67)	20(74.07)	26(52.00)		
3	8(7.92)	0(0.00)	0(0.00)	8(16.00)		
术前血管舒缩症状					—	0.840
无	96(95.05)	23(95.83)	25(92.59)	48(96.00)		
有	5(4.95)	1(4.17)	2(7.41)	2(4.00)		

注:“—”表示采用 Fisher 确切概率法。与 TAM 组比较,① $P < 0.05$ ;与联合 OFS 组比较,② $P < 0.05$ 。

2.1.2 矫正年龄因素后药物对骨质疏松症及术后血管舒缩症状的影响 由于组间年龄不均衡,为了控制年龄对骨质疏松症的影响,以骨质疏松症为因变量,纳入年龄和药物进行多因素 Logistic 回归分析。结果

显示,年龄因素在多因素分析中对骨质疏松的影响不显著( $OR = 1.03, 95\%CI: 0.95 \sim 1.11; P = 0.519$ )。在校正年龄的影响后,药物对于骨质疏松的发生具有独立影响作用,其中联合 OFS 组患者发生骨质疏松的风

险约为 TOR 组患者的 17.39 倍( $OR=17.39, 95\%CI: 2.10\sim 144.25; P=0.008$ ); 而 TAM 组患者发生骨质疏松的风险与 TOR 组患者相比, 差异无统计学意义( $OR=5.74, 95\%CI: 0.61\sim 54.11; P=0.127$ )(表 2)。为了控制年龄对血管舒缩症状的影响, 以血管舒缩症状为因变量, 纳入年龄和药物进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 年龄因素在多因素分析中对血管舒缩症状的影响不显著( $OR=1.02, 95\%CI: 0.95\sim$

$1.10; P=0.519$ )。在校正年龄的影响后, 药物对于血管舒缩症状的发生具有独立影响作用, 其中 TAM 组患者产生血管舒缩症状的风险为 TOR 组的 6.25 倍( $OR=6.25, 95\%CI: 1.80\sim 21.65; P=0.004$ ); 而联合 OFS 组产生血管舒缩症状的风险与 TOR 组相比, 差异无统计学意义( $OR=2.07, 95\%CI: 0.71\sim 6.05; P=0.184$ ), 见表 3。

表 2 校正年龄因素后药物对骨质疏松症的影响

Table 2 Effect of medication on osteoporosis with age adjustment

变量	单因素 Logistic					多因素 Logistic				
	$\beta$	S.E	Z	P	OR (95%CI)	$\beta$	S.E	Z	P	OR (95%CI)
TOR					1.00					1.00
TAM	1.65	1.14	1.46	0.145	5.23(0.57~48.36)	1.75	1.14	1.53	0.127	5.74(0.61~54.11)
联合 OFS	2.73	1.06	2.57	0.010	15.33(1.92~122.75)	2.86	1.08	2.65	0.008	17.39(2.10~144.25)
年龄	-0.02	0.04	-0.40	0.687	0.98(0.91~1.06)	0.03	0.04	0.64	0.519	1.03(0.95~1.11)

注: TOR 为参照, OR 为 1.00。

表 3 校正年龄因素后药物对术后血管舒缩症状的影响

Table 3 Effect of medication on postoperative vasomotor symptoms with age adjustment

变量	单因素 Logistic					多因素 Logistic				
	$\beta$	S.E	Z	P	OR (95%CI)	$\beta$	S.E	Z	P	OR (95%CI)
TOR					1.00					1.00
TAM	1.74	0.62	2.83	0.005	5.71 (1.71~19.14)	1.83	0.63	2.89	0.004	6.25 (1.80~21.65)
联合 OFS	0.61	0.52	1.19	0.236	1.85 (0.67~5.09)	0.73	0.55	1.33	0.184	2.07 (0.71~6.05)
年龄	0.00	0.03	0.14	0.886	1.00 (0.94~1.07)	0.02	0.04	0.64	0.519	1.02 (0.95~1.10)

注: TOR 为参照, OR 为 1.00。

2.2 3 组随访结果比较 101 例患者均完成随访, 总体随访时间 47~59 个月, 中位随访时间 53 个月。

2.2.1 骨质疏松症发生情况比较 研究结果显示, TOR 组 24 例患者中仅有 1 例发生骨质疏松症, 发生率为 4.17%, TAM 组 27 例患者中发生骨质疏松症 5 例, 发生率为 18.52%, 联合 OFS 组 50 例患者中有 20 例发生骨质疏松症, 发生率为 40.00%, 3 种不同的内分泌治疗方式后, 各治疗组均有患者出现了骨质疏松症, 但其发生率不同, 且差异具有统计学意义( $\chi^2=11.899, P=0.003$ ); 两两比较结果显示, TOR 组发生骨质疏松症的概率低于联合 OFS 组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 而 TOR 组与 TAM 组、TAM 组与联合 OFS 组相比较, 患者骨质疏松症的发生情况差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。在入组的患者中, 部分患者使用了骨保护药物, 不同的治疗方案其使用率有所不同。结果显示, TOR 组未见使用骨保护药物的患者, 其使用率为 0.00%, TAM 组有 2 例患者使用了骨保护药物, 其使用率为 7.41%, 联合 OFS 组有 12 例患者使用了骨保护药物, 其使用率为 24.00%。3 种不同的治疗方式, 骨保护药物使用率的差异具有统计学意义( $P=0.009$ )。两两比较结果显示, TOR 组骨保

护药的使用率低于联合 OFS 组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 而 TOR 组与 TAM、TAM 组与联合 OFS 组患者骨保护药的使用率的组间差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。在入组的 101 例患者中, 有 18 例出现了骨痛症状, 发生率为 17.82%。其中 TOR 组有 1 例患者出现骨痛, 骨痛发生率为 4.17%, TAM 组有 7 例患者出现骨痛, 骨痛发生率为 25.93%, 联合 OFS 组共有 10 例患者出现骨痛, 骨痛发生率 20%。3 组患者骨痛症状发生率无统计学意义(均  $P>0.05$ ), 见表 4。

2.2.2 血管舒缩症状方面发生情况比较 研究结果显示, TOR 组中有 8 例患者出现了血管舒缩症状, 发生率为 33.33%, TAM 组中有 20 例患者出现了血管舒缩症状, 发生率为 74.07%, 联合 OFS 组中有 24 例患者出现了血管舒缩症状, 发生率为 48.00%。3 种不同的内分泌治疗方案后, 各组均有患者出现血管舒缩症状的情况, 但在其发生概率方面上, 各组存在统计学差异( $\chi^2=8.925, P=0.012$ ); 两两比较结果显示, TOR 组发生血管舒缩症状的概率低于 TAM 组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 而 TOR 组与联合 OFS 组、TAM 组与联合 OFS 组患者发生血管舒缩症状的概率, 其组间差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ), 见表 4。

表 4 3 组随访组间比较及组间两两比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 4 Follow-up comparisons and pairwise analyses among the three groups

特征	总例数( $n=101$ )	TOR 组( $n=24$ )	TAM 组( $n=27$ )	联合 OFS 组( $n=50$ )	$\chi^2$	$P$
骨质疏松症					11.899	0.003
无	75(74.26)	23(95.83)	22(81.48)	30(60.00)		
有	26(25.74)	1(4.17) <sup>①</sup>	5(18.52)	20(40.00)		
骨保护药					—	0.009
无	87(86.14)	24(100.00)	25(92.59)	38(76.00)		
有	14(13.86)	0(0.00) <sup>①</sup>	2(7.41)	12(24.00)		
骨质疏松相关疼痛评分					4.343	0.114
0	83(82.18)	23(95.83)	20(74.07)	40(80.00)		
1	17(16.83)	1(4.17)	7(25.93)	9(18.00)		
2	1(0.99)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)		
术后血管舒缩症状					8.925	0.012
无	49(48.51)	16(66.67)	7(25.93)	26(52.00)		
有	52(51.49)	8(33.33) <sup>②</sup>	20(74.07)	24(48.00)		

注：“—”表示采用 Fisher 确切概率法。与联合 OFS 组比较，<sup>①</sup> $P<0.05$ ；与 TAM 组比较，<sup>②</sup> $P<0.05$ 。

2.3 3 组死亡率比较 在本研究的随访期间,无死亡病例,但不排除患者已经出现了远处转移的可能。

### 3 讨论

本研究结果显示,内分泌治疗增加绝经前 HR 阳性乳腺癌患者骨质疏松症的发生率,但不同的治疗方案稍有所不同。骨质疏松症是一种以骨量低下、骨组织微结构损坏,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病<sup>[11-12]</sup>。随着年龄的增长,患骨质疏松症的风险显著增加,雌激素缺乏是原发性骨质疏松症重要的发病机制之一<sup>[12-15]</sup>。本研究结果显示 TOR 组患者平均年龄最高,但在患骨质疏松症的发生概率方面, TOR 组低于联合 OFS 组,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。联合 OFS 组患者骨质疏松症发生概率为 40.00%,骨保护药使用率为 24%,骨痛症状发生率为 20%;而单用 TOR 时骨质疏松症发生率与骨痛症状发生率均为 4.17%,骨保护药使用率为 0;单用 TOR 在骨质疏松症发生率、骨保护药使用率均低于联合 OFS 组,且差异具有统计学意义。本研究考虑,虽然联合 OFS 的内分泌治疗能迅速有效地降低绝经前乳腺癌患者的雌激素水平,使肿瘤的生长受到抑制,从而起到治疗乳腺癌的目的。但同时 OFS 的联合治疗也使绝经前的年轻患者直接、快速的进入绝经后这个老龄化的时期。女性绝经是发生骨质疏松症的不可控危险因素之一<sup>[12,16]</sup>,雌激素的大量、快速丢失,会导致破骨细胞活跃,加速骨代谢,导致骨质流失<sup>[17]</sup>。雌激素减少能降低骨骼对力学刺激的敏感性,使骨骼呈现类似于废用性骨丢失的病理变化<sup>[12]</sup>。这些都对患者的骨健康造成严重影响。此外,也有指南指出绝经前的乳腺癌患者如果接受卵巢去势,雌激素水平的降低将会更为明显,进而也会明显增加骨丢失、骨质疏松及骨折的风险<sup>[18]</sup>。本研究结果与上述研究结果

具有一致性。

血管舒缩症状是乳腺癌全身治疗的常见后果,导致大约 30%的绝经后妇女和 95%的绝经前妇女患有早期乳腺癌的血管舒缩症状<sup>[19]</sup>。内分泌治疗引起的血管舒缩症状在乳腺癌患者中很常见,是治疗中断和生活质量下降的危险因素<sup>[20-22]</sup>。高达 95%的乳腺癌患者内分泌治疗后经历了继发性的血管舒缩症状和夜间觉醒,未管理的继发性的血管舒缩症状是 25%~60%的早期乳腺癌患者停止内分泌治疗的最常见原因<sup>[19,23-24]</sup>。

本研究结果显示,不同的辅助内分泌治疗后,患者发生血管舒缩症状的概率有所不同,虽然 TOR 组患者的平均年龄较 TAM 组更高(48.5 岁 vs 45 岁),但血管舒缩症状的发生率, TOR 组比 TAM 组相对更少。TOR 组有 8 例患者出现了血管舒缩症状(33.33%), TAM 组有 20 例患者出现了血管舒缩症状(74.07%), TOR 组发生血管舒缩症状的概率低于 TAM 组,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。TAM 和 TOR 都属于 SERM 类药物,其作用机制是基于靶器官、靶组织、剂量及疗程长短等在体内起雌激素拮抗作用或雌激素样作用<sup>[25-26]</sup>。选择性雌激素受体调节剂类药物通过雌激素拮抗作用抑制乳腺癌细胞的生长,并促进其凋亡而达到治疗肿瘤的目的,但也因雌激素的拮抗作用而引起血管舒缩症状如潮热和情绪障碍等<sup>[27-28]</sup>。TOR 是 TAM 的衍生物,与 TAM 的区别在于结构上,在乙烯侧链上增加一个氯原子,这导致 TOR 与 TAM 在药物代谢方面、不良反应等方面不完全等同。氯原子具有空间位阻效应,不易与 DNA 加合,而 TAM 与 DNA 加合物更容易引起不良反应。生产工艺上 TOR 与 TAM 也有区别。雌激素受体拮抗剂类药物的结构与雌激素相似,是手性化合物,存

在 Z 型(反式)和 E 型(顺式)两个异构体,其中 E 型异构体有雌激素作用,是产生副作用的主要原因。TOR 在生产工艺上,能够降低 E-异构体含量,减少副作用的产生。这也是对本研究结果考虑的原因。

本研究的不足之处在于,为单中心回顾性分析,结论有待后续大规模前瞻性随机对照研究进一步验证。

#### 4 结论

对于绝经前 HR 阳性乳腺癌患者,辅助内分泌治疗会增加骨质疏松及血管舒缩症状风险,其程度因方案而异。与联合 OFS 相比,TOR 单药发生骨质疏松症、骨保护药使用率的概率相对更低;与 TAM 相比,TOR 的血管舒缩症状更少,对生活质量影响可能更小。因此,对于此类患者,TOR 也不失为乳腺癌辅助内分泌治疗的一个较好的选择。临床使用中可根据患者的身体状况定制个体化的治疗方案。

#### 【参考文献】

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1186.
- [2] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(12): 1079-1106.
- [3] YANEZ B, GRAY R J, SPARANO J A, *et al.* Association of modifiable risk factors with early discontinuation of adjuvant endocrine therapy: a post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1-7.
- [4] LOBO-MARTINS S, ARECCO L, CABRAL T P, *et al.* Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: finding the individual balance[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(5): 105057.
- [5] 龙泉伊,范园,李宏江. CDK4/6 抑制剂在 HR 阳性乳腺癌治疗中的研究进展评述[J]. 西部医学, 2025, 37(7): 937-942.
- [6] ALLISON K H, HAMMOND M E H, DOWSETT M, *et al.* Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12): 1346-1366.
- [7] TELLI M L, GRADISHAR W J, WARD J H. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5.5): 552-555.
- [8] 赵亚杰,岳林,田畅,等. 居家癌症病人疼痛评估与治疗的研究进展[J]. 护理研究, 2022, 36(8): 1436-1440.
- [9] SIEVERT L L. Subjective and objective measures of hot flashes [J]. *American J Hum Biol*, 2013, 25(5): 573-580.
- [10] 国家体育总局. (2023. 8. 10). 国家国民体质监测中心关于发布《国民体质测定标准(2023 年修订)》的通知.
- [11] SCHOENLANK C, THOMAS A, BAKSHIYEV R, *et al.* Osteoporosis issues regarding rehabilitation in women[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2025, 36(2): 361-370.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.
- [13] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查报告-2018[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.
- [14] 汤淑女,尹香君,余卫,等. 中国 40 岁及以上绝经后女性骨质疏松患病率及其影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4): 509-516.
- [15] 杨华,程昌志,罗远国,等. 广西地区绝经后妇女骨密度影响因素分析[J]. 西部医学, 2014, 26(11): 1504-1506.
- [16] DE VILLIERS T J. Bone health and menopause: osteoporosis prevention and treatment [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2024, 38(1): 101782.
- [17] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,长江学术带乳腺联盟. 早期乳腺癌女性患者的骨健康管理中国专家共识(2022 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(3): 274-286.
- [18] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随访随访与健康指南(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 1-28.
- [19] COLE K M, CLEMONS M, ALZHRANI M, *et al.* Vasomotor symptoms in early breast cancer: a "real world" exploration of the patient experience [J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(5): 4437-4446.
- [20] HICKEY M, BASU P, SASSARINI J, *et al.* Managing menopause after cancer [J]. *Lancet*, 2024, 403(10430): 984-996.
- [21] KINGSBERG S, BANKS V, CAETANO C, *et al.* Treatment utilization and non-drug interventions for vasomotor symptoms in breast cancer survivors taking endocrine therapy: real-world findings from the United States and Europe [J]. *Maturitas*, 2024, 188: 108071.
- [22] FUHRMAN J, YUN J N, INDORF A. Practical considerations and emerging approaches for the management of vasomotor and sexual symptoms in breast cancer patients on endocrine therapies [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2025, 18(10): 1-13.
- [23] STEARNS V, ULLMER L, LOPEZ J F, *et al.* Hot flashes [J]. *Lancet*, 2002, 360(9348): 1851-1861.
- [24] MORGA A, SHIOZAWA A, TODOROVA L, *et al.* The burden of illness of treatment-induced vasomotor symptoms in individuals with breast cancer: a systematic literature review [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(8): 2601.
- [25] PATEL H K, BIHANI T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 1-24.
- [26] LI X, LI Z H, LI L, *et al.* Toremifene, an alternative adjuvant endocrine therapy, is better than tamoxifen in breast cancer patients with CYP2D6 \* 10 mutant genotypes [J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(1): 134-142.
- [27] YANG G, NOWSHEEN S, AZIZ K, *et al.* Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139(3): 392-404.
- [28] KIM N, LUKONG K E. Treating ER-positive breast cancer: a review of the current FDA-approved SERMs and SERDs and their mechanisms of action [J]. *Oncol Rev*, 2025, 19: 1564642.

(收稿日期:2025-02-21; 修回日期:2026-01-11; 编辑:刘灵敏)