

前列腺癌的 ADT 治疗前后代谢水平的差异对照研究

麦伍拉尼·马木提¹ 艾则孜·麦麦提² 艾克拜尔·吾曼尔³ 袁杰¹ 阿孜古力·克热木⁴
麦麦提艾力·艾则孜¹ 彭光宪¹ 黄发明¹

[摘要] 目的:探讨雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)前列腺癌中代谢水平的差异对照研究。方法:回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心和新疆医科大学第七附属医院泌尿外科 2010 年 1 月—2020 年 12 月收治的 342 例前列腺癌患者的临床资料。均行 ADT 治疗,并且对前列腺癌患者治疗前及治疗后 5 年内的前列腺特异性抗原(PSA)、血糖、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、游离脂肪酸(Lp)]、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、血红蛋白(HGB)、体重指数(BMI)变化水平进行对照研究。结果:本研究纳入了 342 例前列腺癌患者都完成随访 5 年,治疗前中位 PSA 水平为 47.72(17.93,100.00) ng/mL,治疗后 1 个月开始 PSA 水平有下降趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 1 个月内血糖、ALP 水平无明显变化,从第 3 个月开始有增高趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);TC、TG、LDL-C、Lp、LDH、BMI 水平从第 1 个月开始有增高趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);HDL-C、HGB 水平从第 1 个月开始有下降趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:虽然 ADT 的使用有效降低了前列腺癌患者的 PSA 水平,但由此产生的性腺功能减退可引起血糖、ALP、LDH、BMI 水平升高、血脂异常、HGB 水平降低等代谢异常。

[关键词] 前列腺癌;雄激素剥夺治疗;代谢异常

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.07.004

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Comparison of metabolic markers in prostate cancer patients before and after androgen deprivation therapy

Maiwulani Mamuti¹ Aizezi Maimaiti² Aikebaier Wumaner³ YUAN Jie¹ Aziguli Keremu⁴
Maimaitiaili Aizezi¹ PENG Guangxian¹ HUANG Faming¹

(¹Department of Urology, Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830028, China; ²Department of General Surgery, Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; ³Department of Urology Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region; ⁴Department of Clinical Laboratory Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region)

Corresponding author: YUAN Jie, E-mail: 754027143@qq.com

Abstract Objective: To investigate the difference of metabolic levels in androgen deprivation therapy (ADT) for the treatment of prostate cancer. **Methods:** The clinical data of 342 patients with prostate cancer admitted to Urology Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region and Department of Urology of Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2010 to December 2020 were retrospectively analyzed. ADT was performed in all patients with prostate cancer, and the changes of PSA, blood glucose, blood lipids (TC, TG, HDL-C, LDL-C, Lp), LDH, ALP, HGB and BMI were studied before and 5 years after treatment. **Results:** The median PSA level before treatment was 47.72 ng/mL (range: 17.93–100.00 ng/mL), and it began to decrease 1 month after the treatment. Blood glucose and ALP levels did not change significantly within 1 month of treatment, but there was an increase starting at 3 months, showing statistically significant difference from the level before treatment ($P < 0.05$). TC, TG, LDL-C, Lp, LDH, and BMI increased starting at 1 month. HDL-C and HGB began decreasing at 1 month. The differences in the values for all these metabolic markers before and after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Although ADT effectively reduced PSA level in patients with prostate cancer, the resulting hypogonadism can cause metabolic abnormalities,

¹新疆医科大学第七附属医院泌尿外科(乌鲁木齐,830028)

²新疆医科大学第七附属医院普通外科

³新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心

⁴新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心

通信作者:袁杰, E-mail: 754027143@qq.com

引用本文:麦伍拉尼·马木提,艾则孜·麦麦提,艾克拜尔·吾曼尔,等.前列腺癌的 ADT 治疗前后代谢水平的差异对照研究[J].临床泌尿外科杂志,2024,39(7):582-588. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.07.004.

such as elevated blood glucose, ALP, LDH, and BMI levels, dyslipidemia, and decreased HGB level. These levels should be monitored to ensure appropriate early intervention.

Key words prostate cancer; androgen deprivation therapy; metabolic disturbance

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性中最常见的癌症(仅次于皮肤癌),主要发生在老年男性(大约80%的病例发生在65岁以上的男性)。对于PCa诊断的所有阶段,5年相对生存率为99%,15年相对生存率为96%^[1]。雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)仍然是PCa患者的主要治疗方法^[2]。过去的30年中,在美国重复使用黄体生成激素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)激动剂或拮抗剂已成为ADT的主要形式^[3]。LHRH激动剂旨在中断PCa细胞的睾酮供应,干扰肿瘤生长。然而,由于雄激素也是身体成分、是葡萄糖和胰岛素水平以及胰岛素抵抗的重要决定因素^[4],这种医学诱导的性腺功能减退状态伴随着显著的不良反应对代谢综合征的发展具有直接和间接影响^[5]。

雄激素促进瘦体重的增长并抑制脂肪沉积。低水平的睾酮和类固醇激素结合球蛋白可能导致胰岛素抵抗、腹内脂肪增加和脂肪量增加^[6]。胰岛素抵抗会促进代谢并发症,包括循环甘油三酯(TG)升高、高密度脂蛋白(HDL)降低、空腹血糖水平升高。流行病学和临床研究支持这样一种观点,即男性睾酮缺乏会导致代谢综合征的发展,从而增加心血管疾病的风险^[7]。总之,构成代谢综合征的心脏代谢危险因素与胰岛素抵抗有关,这些ADT相关的变化与心血管疾病风险增加有关^[8]。

接受ADT的男性会经历身体成分的不利变化,这会导致胰岛素抵抗、糖尿病以及心血管发病率和死亡率增加。然而,这些男性胰岛素敏感性和代谢健康恶化背后的机制仍不清楚^[9]。随着对PCa研究的增加,PCa相关血清标志物前列腺特异性抗原(PSA)、血糖、血脂[总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白C(HDL-C)、低密度脂蛋白C(LDL-C)、游离脂肪酸(Lp)]、乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、血红蛋白(HGB)的检测有所增加。与骨扫描相比,血清标志物在可重复性、非侵入性和相对较低的成本方面显示出优势。血清PSA水平可以预测PCa的病变范围;PSA和ALP是骨转移的重要预测因子^[10-11]。

研究表明,PCa和心血管疾病的发病率在老年男性中最高,而心血管疾病是PCa男性第二大常见的死因^[1]。在美国据估计,大约三分之一的PCa患者接受某种形式的ADT作为其治疗的一部分。接受ADT的PCa患者报告了许多不良反应作用,包括体重增加和血脂异常以及患糖尿病和心血管疾病的风险增加,所有这些都与ADT诱导的低雄

激素状态有关^[12]。通常与PCa相关的生活方式因素,例如过多的能量摄入和缺乏运动,会导致有害的新陈代谢导致胰岛素抵抗、内脏脂肪、促炎症和激素变化。这种代谢特征产生了有利于更具侵略性的前列腺肿瘤生长的外部环境。然而,这些生活方式因素是可改变的,并且提供了改变外部肿瘤环境的机会,并且可以提供降低癌症风险的有效方法^[13]。

关于ADT增加心血管事件风险的可能机制已经产生了一些假设,但仍然缺乏对这种关系的清晰理解。由于大多数患有PCa的男性死于恶性肿瘤以外的疾病,因此识别和管理这些不利影响很重要^[2]。因此我们回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心和新疆医科大学第七附属医院泌尿外科2010年1月—2020年12月收治的342例PCa患者的临床资料,探讨PCa患者治疗前后血清标志物PSA、空腹血糖、血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp)、LDH、ALP、HGB以及体重指数(BMI)水平,为PCa患者代谢异常早期干预的必要性提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2010年1月—2020年12月在新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心和新疆医科大学第七附属医院泌尿外科收治的PCa患者342例。纳入标准:①诊断为PCa(病理诊断、前列腺MRI、全身骨扫描、PET-CT);②随访时间超过5年并规律进行ADT治疗且耐受;③未接触过LHRH激动剂;④能收集完整资料的患者。排除标准:①患有影响雄激素水平的任何疾病的男性(隐睾、睾丸癌等);②同时接受影响性激素状态的药物治疗;③目前接受其他PCa全身治疗;④已进行手术去势、放疗、化疗;⑤患有糖尿病或高脂血症或BMI ≥ 24 kg/m²。

1.2 方法

所有患者均接受规律持续的ADT治疗超过5年,每1个月或每3个月1次皮下注射。用药后第1个月开始每间隔3个月监测血清PSA、血糖、血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp)、LDH、ALP、HGB及BMI水平。随访5年。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0进行统计分析和绘制统计图。计量资料均为偏态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 来描述各时间点平均水平,治疗前后差值均为偏态资料,治疗前后比较采用配对秩和检验;计数资料治疗前后比较采用配对设计的 χ^2 检验,等级资料治疗前后比较采用配对设计的秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

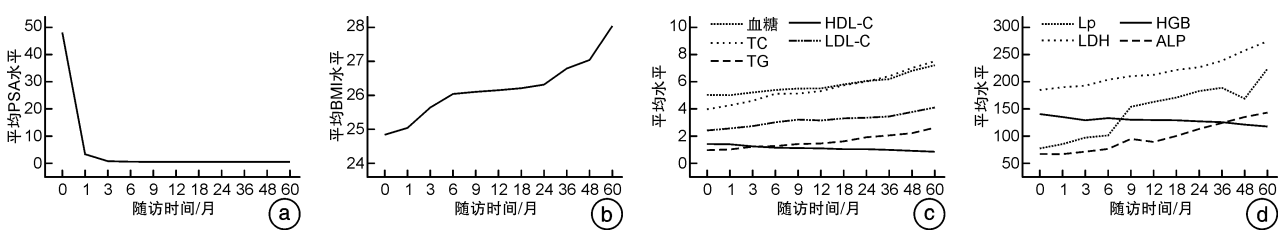
2.1 治疗前后各项指标变化情况

治疗前中位 PSA 水平为 47.72(17.93,100), 治疗后 1 个月开始 PSA 有下降趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);血糖、ALP 水平治疗后 1 个月内无明显变化,从治疗后第 3 个月开

始有增高趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);TC、TG、LDL-C、Lp、LDH、BMI 水平从治疗后 1 个月开始有增高趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);HDL-C、HGB 水平从治疗后 1 个月开始有下降趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 各项指标 5 年内变化趋势

指标	治疗前	治疗后									
		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月	48 个月	60 个月
PSA/(ng/mL)	47.72	2.86	0.30	0.09	0.06	0.04	0.03	0.01	0.01	0.00	0.00
血糖/(mmol/L)	4.92	4.90	5.10	5.29	5.39	5.40	5.69	5.95	6.08	6.70	7.10
血脂											
TC/(mmol/L)	3.86	4.15	4.49	5.00	5.02	5.20	5.62	5.90	6.30	6.90	7.40
TG/(mmol/L)	0.85	0.90	1.10	1.15	1.30	1.34	1.50	1.80	1.94	2.10	2.50
HDL-C/(mmol/L)	1.30	1.28	1.13	1.03	1.00	0.98	0.92	0.92	0.87	0.80	0.73
LDL-C/(mmol/L)	2.30	2.45	2.62	2.90	3.10	3.04	3.19	3.24	3.33	3.66	3.99
LP/(mg/L)	76.00	84.00	96.00	100.00	152.90	162.00	170.00	182.00	188.00	168.00	223.00
LDH/(U/L)	184.02	189.00	192.00	203.00	209.47	212.00	221.00	226.00	238.00	257.00	274.00
HGB/(G/L)	139.50	134.00	128.00	132.00	129.00	128.50	128.00	126.00	124.50	120.00	116.50
ALP/(U/L)	65.67	65.50	70.00	75.00	93.50	88.00	99.00	112.00	123.00	134.00	142.12
BMI/(kg/m ²)	24.80	25.00	25.60	26.00	26.06	26.11	26.17	26.28	26.75	27.00	28.00



a: 治疗前和治疗后各时间段平均 PSA 水平变化趋势; b: 治疗前和治疗后各时间段平均 BMI 水平变化趋势; c: 治疗前和治疗后各时间段平均血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平变化趋势; d: 治疗前和治疗后各时间段平均 LP、LDH、HGB、ALP 水平变化趋势。

图 1 各项指标 5 年内变化趋势图

2.2 血清 PSA 治疗前后变化水平

治疗前患者 PSA 水平正常 16 例(4.7%), 异常 326 例(95.3%);从治疗后第 1 个月开始,PSA

水平正常患者所占比例有增高趋势,PSA 水平异常患者所占比例有下降趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 血清 PSA 治疗前后变化水平

PSA	治疗前	治疗后									
		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月	48 个月	60 个月
正常	16 (4.7)	199 (58.2)	271 (79.2)	283 (82.7)	291 (85.1)	292 (85.4)	304 (88.9)	313 (91.5)	313 (91.5)	317 (92.7)	313 (91.5)
异常	326 (95.3)	143 (41.8)	71 (20.8)	59 (17.3)	51 (14.9)	50 (14.6)	38 (11.1)	29 (8.5)	29 (8.5)	25 (7.3)	29 (8.5)

注:PSA 正常值范围为 0~4 ng/mL。

2.3 血清血糖、血脂治疗前后变化水平

从治疗后第 1 个月开始,血糖水平偏高的患者所占比例有增高趋势,血糖水平偏低和正常的患者

所占比例有降低趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 1 个月 TC 水平偏高的患者所占比例有增高趋势,TC 水平偏低和正常的患

者所占比例有降低趋势;治疗后 3~9 个月 TC 水平偏低的患者所占比例不变,TC 水平正常的患者所占比例有增高趋势,TC 水平增高的患者所占比例有下降趋势,但整体水平平均高于治疗前 TC 水平,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);从治疗后 12 个月开始,TC 水平正常的患者所占比例有降低趋势,TC 水平偏高的患者所占比例有增高趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。从治疗后第 1 个月开始,TG、LDL-C 水平偏高的患者所占比例有增高趋势,水平正常的患者

所占比例有降低趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。从治疗后第 1 个月开始,HDL-C 水平偏低的患者所占比例有增高趋势,水平正常的患者所占比例有降低趋势,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。从治疗后第 1 个月开始,Lp 水平偏高的患者所占比例有增高趋势,水平正常的患者所占比例有降低趋势,第 1 个月 Lp 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),其他时间点 Lp 水平与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血糖、血脂治疗前后变化水平

例(%)

指标	治疗前	治疗后									
		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月	48 个月	60 个月
血糖											
偏低	30	25	9	5	3	3	1	5	3	2	0
	(8.8)	(7.3)	(2.6)	(1.5)	(0.9)	(0.9)	(0.3)	(1.5)	(0.9)	(0.6)	(0)
正常	258	248	247	243	236	238	216	187	181	134	98
	(75.4)	(72.5)	(72.2)	(71.1)	(69.0)	(69.6)	(63.2)	(54.7)	(52.9)	(39.2)	(28.7)
偏高	54	69	86	94	103	101	125	150	158	206	244
	(15.8)	(20.2)	(25.1)	(27.5)	(30.1)	(29.5)	(36.5)	(43.9)	(46.2)	(60.2)	(71.3)
血脂											
TC											
偏低	14	2	2	2	2	1	2	0	0	1	1
	(4.1)	(0.6)	(0.6)	(0.6)	(0.6)	(0.3)	(0.6)	(0)	(0)	(0.3)	(0.3)
正常	327	323	339	338	338	319	316	239	184	145	125
	(95.6)	(94.4)	(99.1)	(98.8)	(98.8)	(93.3)	(92.4)	(69.9)	(53.8)	(42.4)	(36.5)
偏高	1	17	1	2	2	22	24	103	158	196	216
	(0.3)	(5.0)	(0.3)	(0.6)	(0.6)	(6.4)	(7.0)	(30.1)	(46.2)	(57.3)	(63.2)
TG											
正常	318	294	288	280	233	251	228	166	141	130	63
	(93.0)	(86.0)	(84.2)	(81.9)	(68.1)	(73.4)	(66.7)	(48.5)	(41.2)	(38.0)	(18.4)
偏高	24	48	54	62	109	91	114	176	201	212	279
	(7.0)	(14.0)	(15.8)	(18.1)	(31.9)	(26.6)	(33.3)	(51.5)	(58.8)	(62.0)	(81.6)
HDL-C											
正常	141	100	90	78	72	66	49	24	22	2	3
	(41.2)	(29.2)	(26.3)	(22.8)	(21.1)	(19.3)	(14.3)	(7.0)	(6.4)	(0.6)	(0.9)
偏低	201	242	252	264	270	276	293	318	320	340	339
	(58.8)	(70.8)	(73.7)	(77.2)	(78.9)	(80.7)	(85.7)	(93.0)	(93.6)	(99.4)	(99.1)
LDL-C											
正常	329	309	304	288	283	260	208	199	192	122	27
	(96.2)	(90.4)	(88.9)	(84.2)	(82.7)	(76.0)	(60.8)	(58.2)	(56.1)	(35.7)	(7.9)
偏高	13	33	38	54	59	82	134	143	150	220	315
	(3.8)	(9.6)	(11.1)	(15.8)	(17.3)	(24.0)	(39.2)	(41.8)	(43.9)	(64.3)	(92.1)
Lp											
正常	338	333	331	302	302	295	294	265	235	229	221
	(98.8)	(97.4)	(96.8)	(88.3)	(88.3)	(86.3)	(86.0)	(77.5)	(68.7)	(67.0)	(64.6)
偏高	4	9	11	40	40	47	48	77	107	113	121
	(1.2)	(2.6)	(3.2)	(11.7)	(11.7)	(13.7)	(14.0)	(22.5)	(31.3)	(33.0)	(35.4)

注:血糖正常值范围为 3.9~6.1 mmol/L;TC 正常值范围为 2.59~6.47 mmol/L;TG 正常值范围为 0~1.7 mmol/L;HDL-C 正常值范围为 >1.04 mmol/L;LDL-C 正常值范围为 0~3.37 mmol/L;Lp 正常值范围为 0~300 mg/L。

2.4 血清 LDH、HGB、ALP 治疗前后变化水平

治疗后 1、3、6 个月的 LDH 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其他时间点 LDH 水平与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且 LDH 水平偏低和正常的患者所占比例有降低趋势, 水平偏高的患者所占比例有增高趋势。从治疗后第 1 个月开始, HGB 水平偏低的患者所占比例有增高趋势, 水平正常和偏高的患者所占比例

有下降趋势, 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后第 1 个月开始, ALP 水平偏低和正常的患者所占比例有降低趋势, 水平偏高的患者所占比例有增高趋势, 但第 3 个月 ALP 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其他时间点与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 LDH、HGB、ALP 治疗前后变化水平

例(%)

指标	治疗前	治疗后									
		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月	48 个月	60 个月
LDH											
偏低	13	9	7	4	3	0	1	0	1	0	0
	(3.8)	(2.6)	(2.0)	(1.2)	(0.9)	(0)	(0.3)	(0)	(0.3)	(0)	(0)
正常	286	296	293	299	242	246	233	219	185	164	106
	(83.6)	(86.5)	(85.7)	(87.4)	(70.8)	(71.9)	(68.1)	(64.0)	(54.1)	(48.0)	(31.0)
偏高	43	37	42	39	97	96	108	123	156	178	236
	(12.6)	(10.8)	(12.3)	(11.4)	(28.4)	(28.1)	(31.6)	(36.0)	(45.6)	(52.0)	(69.0)
HGB											
偏低	92	131	176	155	173	172	189	214	220	247	270
	(26.9)	(38.3)	(51.5)	(45.3)	(50.6)	(50.3)	(55.3)	(62.6)	(64.3)	(72.2)	(78.9)
正常	246	211	166	187	169	170	153	128	122	95	71
	(71.9)	(61.7)	(48.5)	(54.7)	(49.4)	(49.7)	(44.7)	(37.4)	(35.7)	(27.8)	(20.8)
偏高	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	(1.2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0.3)
ALP											
偏低	9	8	6	7	3	3	1	1	1	3	2
	(2.6)	(2.3)	(1.8)	(2.0)	(0.9)	(0.9)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.9)	(0.6)
正常	316	308	315	284	276	261	257	204	194	158	123
	(92.4)	(90.1)	(92.1)	(83.0)	(80.7)	(76.3)	(75.1)	(59.6)	(56.7)	(46.2)	(36.0)
偏高	17	26	21	51	63	78	84	137	147	181	217
	(5.0)	(7.6)	(6.1)	(14.9)	(18.4)	(22.8)	(24.6)	(40.1)	(43.0)	(52.9)	(63.5)

注: LDH 正常值范围为 120~150 U/L; HGB 正常值范围为 130~175 G/L; ALP 正常值范围为 45~125 U/L。

2.5 BMI 治疗前后变化水平

从治疗后第 1 个月开始, 偏瘦的患者所占比例有降低趋势, BMI 正常的患者所占比例降低, 肥胖的患者所占比例有增高趋势, 但治疗后第 1 个月

BMI 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其他时间点与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 BMI 治疗前后变化水平

例(%)

BMI	治疗前	治疗后									
		1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月	48 个月	60 个月
偏瘦	19	16	13	2	13	12	2	2	13	13	0
	(5.6)	(4.7)	(3.8)	(0.6)	(3.8)	(3.5)	(0.6)	(0.6)	(3.8)	(3.8)	(0)
正常	89	85	64	78	54	55	60	54	35	29	34
	(26.0)	(24.9)	(18.7)	(22.8)	(15.8)	(16.1)	(17.5)	(15.8)	(10.2)	(8.5)	(9.9)
肥胖	234	241	265	262	275	275	280	286	294	300	308
	(68.4)	(70.5)	(77.5)	(76.6)	(80.4)	(80.4)	(81.9)	(83.6)	(86.0)	(87.7)	(90.1)

注: BMI 正常值范围为 18.5~23.9 kg/m。

3 讨论

PCa 是欧美男性中最常见的癌症,在中国大多数 PCa 患者面临接受 ADT 治疗。尽管 ADT 提高了一部分患者的生存率,但这种治疗引起的严重雄激素缺乏与多种不良反应有关,包括性功能障碍、身体功能障碍、贫血、疲劳和生活质量下降^[9]。作为临床上广泛应用的 PCa 特异性生物标志物,血清 PSA 可以预测 PCa 的病变范围,并与 PCa 的转移和预后相关^[14]。

一项横断面研究表明,接受长期 ADT 治疗的 PCa 男性发生胰岛素抵抗和高血糖的风险增加^[6]。由于内源性睾酮已被证明在男性的代谢健康中发挥有益作用,雄激素下降与发生胰岛素抵抗、代谢综合征和糖尿病的风险增加有关,ADT 有助于发展和这些男性的心血管疾病进展^[9]。Braga-Basaria 等^[4]进行了 3 项横断面研究。第 1 项横断面研究包含 3 个相似的对照组(53 例),旨在评估 ADT 对空腹血糖、胰岛素水平和胰岛素抵抗的长期影响。ADT 组男性的空腹血糖、胰岛素、瘦素和胰岛素抵抗水平显著升高。总睾酮和游离睾酮与空腹血糖、胰岛素、瘦素和胰岛素抵抗之间存在显著的负相关,这使作者得出结论,不良反应似乎是雄激素剥夺的继发性。第 2 项横断面研究(8 例)比较(a)接受 ADT 至少 12 个月的男性,(b)没有 ADT 的局部疾病治疗[前列腺切除术和(或)放疗]后的男性,以及(c)年龄匹配的健康男性。与未接受 ADT 的男性相比,接受 ADT 的男性的骨矿物质密度显著降低,脂肪量更高,上肢力量降低,性功能更差,生活质量评分更低^[5]。第 3 项研究也使用了 3 个类似的对照组(58 例),旨在评估接受 ADT 治疗 PCa 的男性中代谢综合征的患病率。与未接受 ADT 的男性相比,接受 ADT 的男性表现出显著更高的 BMI、更低的总睾酮和游离睾酮以及更高的代谢综合征患病率。接受 ADT 的男性中有 55% 符合代谢综合征的标准,相比之下,22% 的未接受 ADT 的男性和 20% 的年龄匹配的健康男性。代谢综合征成分分析显示,与其他 2 组男性相比,ADT 组男性高血糖症和腹部肥胖的患病率更高^[4]。本研究中 PCa 患者空腹血糖水平、BMI 水平也表现出上升趋势。

流行病学研究观察到,低血清睾酮水平与血脂异常有关,尤其是 TC、低密度脂蛋白胆固醇和 TG 水平升高^[15]。Smith 等^[16]使用双 X 射线吸收测定法(DEXA)、计算机断层扫描(CT)和生物电阻抗分析,并记录了 ADT 48 周后体重和脂肪体重增加而瘦体重减少。这些发现得到了 Smith 等^[17]的支持。他使用 DEXA 和 CT 测量结果发现,接受 ADT 的男性脂肪量增加,同时瘦体重减少。6 个月,80% 的参与者的变化很明显。此外,Smith

等^[18]使用 DEXA 和口服葡萄糖耐量测试发现接受 ADT 12 周后的男性脂肪量、空腹胰岛素和平均糖化血红蛋白增加,并且胰岛素敏感性变差。本研究中 PCa 患者进行 ADT 后也出现血脂异常 TC、TG、LDL-C、Lp 有升高趋势,HDL-C 有下降趋势。治疗第 1 个月开始 TC、TG、LDL-C、Lp 水平偏高的人所占比例有增高趋势,HDL-C 水平偏低的人所占比例有增高趋势。这也是进行 ADT 治疗的患者很容易发生心血管风险的主要原因。Saigal 等^[19]观察到,与未接受 APT 的男性相比,接受 ADT 至少 1 年的男性发生心血管事件的风险增加了 20%。这些男性患糖尿病的概率高出 1.4 倍。

据报道有越来越多的证据表明 ALP 据报道与骨转移相关,其高水平表达与不良临床结果相关^[20]。由于 ALP 反映了骨转移的活性,因此 ALP 水平较低的患者可能患癌症的侵袭性较低,并有望获得更好的 OS。HGB 可能是反映 CRP 等炎症细胞因子的相关标志物,与 PCa 患者的预后密切相关^[21]。有证据表明,序贯放疗和长疗程 ADT 可使血红蛋白平均下降 16 g/L。这是由于造血骨髓的激素刺激减少所致。这种轻度贫血也可能导致接受 ADT 治疗的男性经常出现的隐性疲劳^[22]。此外乳酸的产生已被广泛探索为癌症进展的关键因素^[23]。本研究中 ALP、LDH 有上升趋势,HGB 有下降趋势。虽然 ADT 治疗有效,但是疾病的发展趋势还在继续恶化,只是延缓了疾病发展进程。

2019 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南和 2020 CSCO 前列腺癌诊疗指南指出 PCa 的治疗选择 ADT 治疗为 1A 类证据^[24]。PCa 患者行 ADT 治疗可有效抑制 PSA 水平。本研究主要在新疆维吾尔自治区人民医院泌尿中心和新疆医科大学第七附属医院泌尿外科进行,本研究中包含很大比例的少数民族患者,但是对民族、种族没有严格的分类。少数民族患者存在饮食上差异,可能存在人群种族差异。需要一个把民族考虑在内的更详细的临床资料来消除人群、种族差异。由于本研究样本量较小,ADT 治疗是否真正带来代谢异常缺乏大型随机临床研究证实。而且本研究为回顾性研究,仍需要前瞻性临床随机对照研究来进一步证实 DAT 对我国 PCa 患者带来的利弊。未来的研究必须阐明 ADT 与代谢综合征之间的关联,尤其是在心血管发病率和死亡率以及糖尿病方面。这些研究还必须确定最有可能出现 ADT 并发症的患者群体,以及特定患者群体的最佳治疗持续时间。最后,医生必须能够识别与 ADT 诱导的代谢综合征相关的发病率,并及时采取措施加以预防 ADT 引起的代谢综合征的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Melloni C, Roe MT. Androgen deprivation therapy

- and cardiovascular disease[J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(2):45-52.
- [2] Collins L, Mohammed N, Ahmad T, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: implications for cardiometabolic clinical care[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(3):332-339.
- [3] Leão R, Domingos C, Figueiredo A, et al. Cancer stem cells in prostate cancer: implications for targeted therapy[J]. *Urol Int*, 2017, 99(2):125-136.
- [4] Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3979-3983.
- [5] Harrington JM, Schwenke DC, Epstein DR, et al. Androgen-deprivation therapy and metabolic syndrome in men with prostate cancer [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2014, 41(1):21-29.
- [6] Karzai FH, Madan RA, Dahut WL. Metabolic syndrome in prostate cancer: impact on risk and outcomes [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(16):1947-1955.
- [7] Yu IC, Lin HY, Sparks JD, et al. Androgen receptor roles in insulin resistance and obesity in males: the linkage of androgen-deprivation therapy to metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10):3180-3188.
- [8] Dawson JK, Dorff TB, Todd Schroeder E, et al. Impact of resistance training on body composition and metabolic syndrome variables during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot randomized controlled trial[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):368.
- [9] Gagliano-Jucá T, Burak MF, Pencina KM, et al. Metabolic changes in androgen-deprived nondiabetic men with prostate cancer are not mediated by cytokines or $\alpha P2$ [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10):3900-3908.
- [10] Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ^{11}C -choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(2):223-232.
- [11] Pasoglou V, Michoux N, Peeters F, et al. Whole-body 3D T1-weighted MR imaging in patients with prostate cancer: feasibility and evaluation in screening for metastatic disease[J]. *Radiology*, 2015, 275(1):155-166.
- [12] Beebe-Dimmer J, Morgenstern H, Cetin K, et al. Androgen deprivation therapy and cataract incidence among elderly prostate cancer patients in the United States[J]. *Ann Epidemiol*, 2011, 21(3):156-163.
- [13] Di Sebastiano KM, Pinthus JH, Duivenvoorden WCM, et al. Glucose impairments and insulin resistance in prostate cancer: the role of obesity, nutrition and exercise[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(7):1008-1016.
- [14] Wei RJ, Li TY, Yang XC, et al. Serum levels of PSA, ALP, ICTP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2).
- [15] Collier A, Ghosh S, McGlynn B, et al. Prostate cancer, androgen deprivation therapy, obesity, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: a review[J]. *Am J Clin Oncol*, 2012, 35(5):504-509.
- [16] Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2):599-603.
- [17] Smith MR, Lee H, McGovern F, et al. Metabolic changes during gonadatropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer [J]. *Cancer*, 2008, 112(10):2188-2194.
- [18] Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4):1305-1308.
- [19] Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer[J]. *Cancer*, 2007, 110(7):1493-1500.
- [20] Lv W, Shang HX, Pei XQ, et al. A simple prognostic model involving prostate-specific antigen, alkaline phosphatase and albumin for predicting the time required to progress to castration-resistant prostate cancer in patients who received androgen deprivation therapy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(1):61-67.
- [21] Matsuyama H, Shimabukuro T, Hara I, et al. Combination of hemoglobin, alkaline phosphatase, and age predicts optimal docetaxel regimen for patients with castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(5):946-954.
- [22] Bandara V, Capp A, Ahmed G, et al. Assessment and predictors of fatigue in men with prostate cancer receiving radiotherapy and androgen deprivation therapy [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019, 63(5):683-690.
- [23] Pereira-Nunes A, Simões-Sousa S, Pinheiro C, et al. Targeting lactate production and efflux in prostate cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(11):165894.
- [24] 麦伍拉尼·马木提, 阿孜古力·克热木, 艾克拜尔·吾曼尔, 等. 不同 LHRH 激动剂治疗转移性激素敏感性前列腺癌中 PSA 和睾酮水平的差异对照研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(12):974-979.

(收稿日期:2024-01-07)