

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.013>

## 间歇性和持续性最大限度雄激素阻断治疗 对前列腺癌患者代谢的影响

韩耕宇<sup>1</sup>, 邱广富<sup>2</sup>, 李华福<sup>1</sup>, 许琛<sup>1</sup>, 谢群<sup>1</sup>

(1. 珠海市人民医院泌尿外科, 广东 珠海 519000; 2. 高州市人民医院泌尿外科, 广东 高州 525200)

**[摘要]** 目的: 观察前列腺癌(prostate cancer, PCa)患者接受最大限度雄激素阻断治疗后的代谢改变, 比较间歇性和持续性内分泌治疗(continuous hormonal therapy, CHT)对代谢的影响。方法: 回顾性分析2013年1月至2016年1月期间于珠海市人民医院接受最大限度雄激素阻断治疗且符合标准的76例PCa患者, 其中36例行间歇性内分泌治疗(intermittent hormonal therapy, IHT), 为IHT组; 40例行CHT, 为CHT组。分析两组治疗前、治疗12个月及治疗24个月时的BMI、腰围、收缩压(diastolic blood pressure, DBP)、舒张压(systolic blood pressure, SBP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、TG、TC、HDL和LDL的变化情况。结果: IHT组BMI和腰围在24个月中持续升高; 治疗后血压、FBG和TG高于治疗前, 但12~24个月无明显改变; TC在12个月时升高, 而在24个月时与治疗前无差异; HDL和LDL在治疗前后无明显改变。CHT组BMI, 腰围, 血压和FBG在24个月中持续升高; 治疗后TG和TC高于治疗前, 但12~24个月无明显改变; HDL在治疗12个月时无明显改变, 但24个月时较治疗前降低; LDL在治疗前后无明显改变。在治疗12个月时, 两组间各项参数差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 而在治疗24个月时除LDL外, 内分泌治疗对间歇组其他各项指标的影响均显著小于CHT组( $P<0.05$ )。结论: PCa行间歇性和持续性最大限度雄激素阻断治疗均可引起患者体重、腰围、血压、血糖、血脂不同程度的代谢紊乱。但长期治疗时, IHT对患者体内代谢的影响较CHT小。

**[关键词]** 前列腺癌; 间歇性和持续性内分泌治疗; 最大限度雄激素阻断; 代谢改变

## Effect of intermittent and continuous maximum androgen blockade on metabolic in patients with prostate cancer

HAN Gengyu<sup>1</sup>, QIU Guangfu<sup>2</sup>, LI Huafu<sup>1</sup>, XU Chen<sup>1</sup>, XIE Qun<sup>1</sup>

(1. Department of Urology, Zhuhai People's Hospital, Zhuhai Guangdong 519000;

2. Department of Urology, People's Hospital of Gaozhou, Gaozhou Guangdong 525200, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the metabolic changes in patients with prostate cancer (PCa) who received maximum androgen blockade, and to compare the effects of intermittent and continuous strategies. **Methods:** Seventy-six PCa patients receiving maximum androgen blockade from January 2013 and January 2016 in Zhuhai People's Hospital

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-15

通信作者 (Corresponding author): 谢群, Email: xqwj@126.com

and in accordance with the inclusion criteria were retrospectively analyzed, in which 36 patients were treated with intermittent hormonal therapy (IHT) strategy (Group IHT) and 40 patients were treated with continuous hormonal therapy (CHT) strategy (Group CHT). The changes of BMI, waist circumference, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), TG, TC, HDL and LDL before the treatment, 12 and 24 months after the treatment were analyzed. **Results:** In Group IHT, BMI and WC increased consistently within 24 months; blood pressure, FBG and TG were higher after treatment than that before the treatment, while no significant change was seen between 12 and 24 months after the treatment; TC increased at 12 months after the treatment, while at 24 months the level was the same as that before the treatment; the changes of HDL and LDL were not significant before and after the treatment. In Group CHT, BMI, waist circumference, blood pressure and FBG increased consistently within 24 months; TG and TC were on a higher level post-treatment, while no significant change was seen between the two time points. HDL did not change in 12 months, while decreased in 24 months. LDL remained stable within 24 months. In 12 months, there were no significant difference in all the indexes between the two groups, while in 24 months, except for LDL, the changes of indexes in Group IHT were smaller than that in Group CHT. **Conclusion:** Both IHT and CHT strategies of MAB caused metabolic disorders at different degrees, but IHT was better than CHT in the long-term treatment.

**Keywords** prostate cancer; intermittent and continuous hormonal therapy strategies; maximum androgen blockade; metabolic changes

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是雄激素依赖性疾病, 雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)是治疗晚期PCa的标准方案<sup>[1]</sup>。国内外多数学者推荐最大限度雄激素阻断(maximal androgen blockade, MAB)为晚期PCa ADT治疗的一线方案<sup>[2]</sup>, 给药方式上可分持续性内分泌治疗(continuous hormonal therapy, CHT)和间歇性内分泌治疗(intermittent hormonal therapy, IHT)。ADT在控制或延缓患者病情进展、延长患者生存期的同时, 也因血清睾酮长期处于低水平而引起患者血脂、血糖、肌肉和骨质的代谢改变, 从而导致肥胖、糖尿病、骨质疏松、心血管疾病和代谢综合征等疾病的新发或恶化<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨MAB对PCa患者代谢的影响, 并比较IHT和CHT导致代谢改变的异同。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性分析2013年1月至2016年1月期间于珠海市人民医院接受MAB治疗的PCa患者。纳入标准: 符合内分泌治疗适应证的患者, 包括局限PCa不宜行根治性手术、局部晚期(T3~T4)、转移PCa。排除标准: 有甲状腺功能亢进或减退病史者; 合并其他系统恶性肿瘤者; 接受MAB治疗前有糖尿病、高血脂、凝血功能异常病史者; 接受MAB治疗未达到2年者; 接受MAB治疗2年内改变

治疗方案者; 相关研究指标缺失者; 长期酗酒及素食者。符合本研究研究对象共76例, 其中IHT方案36例, CHT方案40例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

MAB选择药物去势(醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg/28 d, 皮下注射)联合抗雄激素药物(比卡鲁胺片50 mg/d, 口服)治疗。根据《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2014版), IHT组在至少持续治疗6个月后当血清总前列腺抗原(total prostate antigen, tPSA)  $\leq 0.2$  ng/mL维持2~3个月时停药, 每个月检测1次血清tPSA值, 当血清tPSA  $\geq 4$  ng/mL时, 重新启动上述治疗; CHT组自患者确诊为PCa始开始CHT, 不间断治疗, 每个月检测1次血清tPSA值。

#### 1.2.2 监测指标

BMI、腰围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、空腹时血糖(fasting blood glucose, FBG), TG, TC, HDL, LDL。取内分泌治疗前、内分泌治疗后12和24个月的上述指标数值。所有研究对象于早晨7:00—9:00空腹肘静脉采血, 分离血清后-20℃保存, 所有血清标本由具有资质的实验人员统一测定; 血压数值取患者在安静状态下0.5 h内3次测量所得数值的平均值。因为本研究主旨在ADT对患者代谢改变, 研究对象的tPSA未被纳入分析范畴。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。两总体方差相等、符合正态分布的, 各组内治疗前后指标差异性比较采用配对 $t$ 检验, 组间的差异性比较符合正态分布的采用独立样本 $t$ 检验。检验水准取 $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前两组各指标比较

内分泌治疗前IHT, CHT两组各项指标比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

### 2.2 IHT 组治疗前后各项指标比较

治疗后IHT组BMI和腰围持续升高; 血压、FPG和TG在12个月和24个月时高于治疗前, 但

12~24个月无明显改变; 总胆固醇在12个月时高于治疗前, 而在24个月时与治疗前差异无统计学意义( $P>0.05$ ); HDL和LDL在12和24个月时与治疗前相比无明显改变(表2)。

### 2.3 CHT 组治疗前后各项指标比较

CHT组BMI、腰围、血压和FPG在24个月中持续升高; 治疗后TG和TC水平高于治疗前, 但治疗后12~24个月无明显改变; HDL在治疗12个月与治疗前比较无明显改变, 但24个月时较治疗前降低; 治疗后LDL水平与治疗前相比无明显改变(表3)。

### 2.4 治疗后两组各项指标比较

治疗12个月时, 两组间各项参数差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 而在治疗24个月时除LDL外, 内分泌治疗对IHT组其他各项指标的影响均小于CHT组( $P<0.05$ , 表4)。

表1 治疗前IHT组和CHT组各项指标比较

Table 1 Comparison of indexes between Group IHT and Group CHT

组别	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	腰围/cm	SBP/mmHg	DBP/mmHg
IHT组	74.03 $\pm$ 4.00	22.62 $\pm$ 1.64	85.11 $\pm$ 2.05	132.75 $\pm$ 4.82	78.89 $\pm$ 4.79
CHT组	73.18 $\pm$ 4.75	22.19 $\pm$ 1.70	84.92 $\pm$ 1.68	132.93 $\pm$ 5.84	77.90 $\pm$ 4.55
<i>P</i>	0.403	0.276	0.592	0.888	0.359

  

组别	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )
IHT组	5.15 $\pm$ 0.41	1.43 $\pm$ 0.20	4.79 $\pm$ 0.57	1.35 $\pm$ 0.14	3.09 $\pm$ 0.53
CHT组	5.24 $\pm$ 0.53	1.36 $\pm$ 0.19	4.58 $\pm$ 0.34	1.36 $\pm$ 0.15	3.04 $\pm$ 0.55
<i>P</i>	0.415	0.092	0.061	0.706	0.741

1mmhg=0.133 kPa.

表2 IHT组治疗前后各项指标比较

Table 2 Comparison of indexes between pre- and post-treatment in Group IHT

组别	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	腰围/cm	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )
治疗前(A)	22.62 $\pm$ 1.64	85.11 $\pm$ 2.05	132.75 $\pm$ 4.82	78.89 $\pm$ 4.79	5.15 $\pm$ 0.41	1.43 $\pm$ 0.20	4.79 $\pm$ 0.57	1.35 $\pm$ 0.14	3.09 $\pm$ 0.53
治疗12个月(B)	23.86 $\pm$ 1.30	88.20 $\pm$ 1.39	135.67 $\pm$ 4.90	81.19 $\pm$ 4.60	5.63 $\pm$ 0.44	2.02 $\pm$ 0.21	5.36 $\pm$ 0.65	1.34 $\pm$ 0.21	3.29 $\pm$ 0.56
治疗24个月(C)	24.18 $\pm$ 1.07	89.22 $\pm$ 1.29	135.39 $\pm$ 3.75	81.00 $\pm$ 4.33	5.54 $\pm$ 0.40	1.96 $\pm$ 0.22	4.81 $\pm$ 0.49	1.3 $\pm$ 0.11	3.22 $\pm$ 0.48
<i>P</i> <sub>1</sub> (A vs B)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.81	0.095
<i>P</i> <sub>2</sub> (A vs C)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.899	0.083	0.247
<i>P</i> <sub>3</sub> (B vs C)	<0.05	<0.05	0.528	0.657	0.107	0.148	<0.05	0.297	0.582

表3 CHT组治疗前后各项指标比较

Table 3 Comparison of indexes between pre- and post-treatment in Group CHT

组别	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	腰围/cm	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )
治疗前 (A)	22.19 ± 1.70	84.92 ± 1.68	132.93 ± 5.84	77.90 ± 4.55	5.24 ± 0.53	1.36 ± 0.19	4.58 ± 0.34	1.36 ± 0.15	3.04 ± 0.55
治疗12个月 (B)	23.33 ± 1.49	87.80 ± 2.14	135.95 ± 5.23	80.73 ± 5.04	5.72 ± 0.41	2.15 ± 0.35	5.16 ± 0.54	1.32 ± 0.16	3.20 ± 0.52
治疗24个月 (C)	24.82 ± 1.13	90.19 ± 1.26	137.62 ± 4.96	83.28 ± 4.79	6.08 ± 0.56	2.17 ± 0.39	5.04 ± 0.41	1.24 ± 0.10	3.26 ± 0.55
P <sub>1</sub> (A vs B)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.339	0.065
P <sub>2</sub> (A vs C)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.055
P <sub>3</sub> (B vs C)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.785	0.325	0.019	0.653

表4 IHT组和CHT组在治疗过程中各项指标比较

Table 4 Comparison of indexes between Group IHT and CHT during the treatment

组别	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	腰围/cm	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )
治疗12个月									
IHT组	23.86 ± 1.30	88.20 ± 1.39	135.67 ± 4.90	81.19 ± 4.60	5.63 ± 0.44	2.02 ± 0.21	5.36 ± 0.65	1.34 ± 0.21	3.29 ± 0.56
CHT组	23.33 ± 1.49	87.8 ± 2.14	135.95 ± 5.23	80.73 ± 5.04	5.72 ± 0.41	2.15 ± 0.35	5.16 ± 0.54	1.32 ± 0.16	3.20 ± 0.52
P	0.107	0.231	0.815	0.674	0.321	0.064	0.142	0.736	0.475
治疗24个月									
IHT组	24.18 ± 1.07	89.22 ± 1.29	135.39 ± 3.75	81.00 ± 4.33	5.54 ± 0.40	1.96 ± 0.22	4.81 ± 0.49	1.30 ± 0.11	3.22 ± 0.48
CHT组	24.82 ± 1.13	90.19 ± 1.26	137.62 ± 4.96	83.28 ± 4.79	6.08 ± 0.56	2.17 ± 0.39	5.04 ± 0.41	1.24 ± 0.10	3.26 ± 0.55
P	0.014	0.001	0.031	0.034	<0.001	0.005	0.031	0.022	0.751

### 3 讨论

自1941年Huggins和Hodges首次发现手术去势可延缓转移性PCa的进展、证实PCa对雄激素的依赖性以来<sup>[4]</sup>, ADT已成为治疗晚期PCa的“基石”<sup>[5]</sup>。因ADT时血清睾酮水平长期维持在低水平, 体内血脂、血糖、肌肉和骨质等代谢紊乱, 从而导致高脂血症、胰岛素抵抗、高血压、体脂率增加等; 而这些是代谢综合征、心血管疾病发生发展的危险因素<sup>[3]</sup>。接受CHT治疗的患者不良反应较多、生活质量较差、治疗费用较为昂贵, Goldenberg等<sup>[6]</sup>提出了IHT方案, 其生物学基础为: 在ADT的间歇期, 依然存活的PCa细胞通过雄激素的补充恢复凋亡能力, 可能延迟PCa进展到雄激素非依赖阶段。虽然有动物试验<sup>[7]</sup>证实: IHT可以延缓PCa进展为去势抵抗性PCa, 但这一结论在

临床研究中一直存在争议。IHT和CHT方案在总生存率和无进展生存率上的差异无统计学意义<sup>[8]</sup>, 但接受IHT方案的患者却有着更好的生活质量、性功能活跃程度和耐受度<sup>[2]</sup>, 不过这些结论仍有待进一步研究来评估。

过去20年里, 在治疗PCa多个方案中, ADT的应用总体上呈现逐渐增加趋势; 随着PCa诊疗水平的不断提高, 肿瘤特异性病死率开始下降, 而非肿瘤特异性死亡因素的比例开始上升, 如ADT相关的不良反应<sup>[9]</sup>。近年来关于ADT增加PCa患者代谢综合征、心脑血管疾病的风险受到重视, 有观点<sup>[10]</sup>认为在IHT治疗的间歇期由于雄激素补充可能降低代谢紊乱等不良反应。Rezaei等<sup>[11]</sup>回顾分析190例接受IHT治疗的患者12个月数据认为: 虽然血糖、血脂等指标较治疗前存在代谢异常, 但其代谢综合征发病率为14.7%, 较其他应用CHT方案的研究



所报道的发病率低; 但这篇文章并未与CHT治疗病例进行对照研究, 且观察期仅为12个月, 而如前所述, IHT方案需要至少在持续治疗8~9个月后才结合患者tPSA水平考虑停药。目前IHT与CHT治疗PCa的对照研究关注点主要在比较两组生活质量、总体生存率、进展为CRPC时间等, 而关于代谢异常的对照研究相对较少。

BMI和腰围是衡量人体肥胖程度的常用指标, BMI反映身体整体肥胖程度, 腰围反映向心性肥胖, BMI和腰围均是高血压病的独立危险因素<sup>[12]</sup>。接受ADT治疗可增加PCa患者体内脂肪组织的堆积, 皮下脂肪的堆积程度比内脏脂肪更为明显<sup>[3]</sup>。不同的研究显示ADT可引起PCa患者体重在12个月内持续增加, 治疗3个月时体重增加0.6%<sup>[13]</sup>, 12个月时体重增加3.8%<sup>[14]</sup>。Bo等<sup>[15]</sup>研究显示ADT治疗12个月时腰围显著高于对照组。男性肥胖与雄激素水平低下的关系尚未十分清楚, 可能因为脂肪细胞中存在雄激素受体, 雄激素与受体结合发挥抑制脂蛋白酶活性与脂肪摄取的生物效应从而防止体内脂肪堆积<sup>[16]</sup>。

有研究<sup>[17]</sup>认为雄激素受体广泛存在于主动脉和冠状动脉等动脉壁, 当雄激素水平降低时通过血管内皮素和血管紧张素调节使血压升高。Dockery等<sup>[18]</sup>研究发现接受ADT治疗的PCa患者的主动脉顺应性显著下降。Davis等<sup>[19]</sup>研究显示ADT治疗组血压较对照组高。而在Keating等<sup>[20]</sup>的研究中, PCa患者接受醋酸亮丙瑞林治疗12个月后, 血压与治疗前并无显著差异。

研究<sup>[15,18]</sup>显示ADT治疗引起患者血脂代谢紊乱, 但在不同的研究中, 血脂的改变情况也存在一些区别。如在Bo等<sup>[15]</sup>的研究中, ADT治疗组的LDL在3个月时高于对照组, 在第12个月时TC, HDL和LDL高于对照组, 而TG始终无明显改变。而Dockery等<sup>[18]</sup>研究显示研究对象在接受CHT治疗3个月时TC, HDL均高于治疗前, 而LDL和TG与治疗前无明显差异。

ADT治疗可引起患者血糖升高, 导致糖尿病的新发或恶化<sup>[3,5]</sup>, 可能的机制包括: 雄激素能增加组织细胞对葡萄糖的利用、加强细胞利用葡萄糖氧化供能、维持组织对胰岛素的敏感性、加快机体的新陈代谢等<sup>[21]</sup>。在Basaria等<sup>[22]</sup>的研究中, 44%的接受ADT治疗PCa患者的空腹血糖值高于7.0 mmol/L, 且治疗时间与血糖异常严重程度呈正相关。在Lage等<sup>[23]</sup>的研究中, 接受ADT治疗的患者罹患糖尿病的相对危险度(relative risk, RR)为1.36。

在治疗12个月时, IHT组和CHT组间各项参数差异无统计学意义, 可能因为IHT组前6个月均持续MAB治疗, 待PSA降至 $\leq 0.2$  ng/mL时再继续观察2~3个月后才停药, 因而停药时间或许并不足够长。在治疗24个月时, 除LDL外, IHT组其他各项参数的改变均小于CHT组(本研究中无论IHT还是CHT方案, ADT对LDL均无明显影响)。

本研究中所观察各项指标的变化情况, 总体上符合研究<sup>[3]</sup>报道的结论, 即ADT会引起PCa患者的代谢紊乱, 在治疗过程中需临床医生重视ADT对患者代谢的影响, 定期监测患者相关指标, 建议患者适当进行体育锻炼、科学调节饮食, 必要时予以药物降血压、血糖、血脂等。

本研究存在一些不足: 不是前瞻性的随机对照研究, 且样本量不大; PCa的内分泌治疗包含多个方案, 包括去势治疗、单一抗雄激素治疗、雄激素生物合成抑制剂和雄激素受体靶向药物, 而本研究只选择了MAB。同时, 确诊为PCa也可能对患者的饮食习惯、生活习惯、心理因素等产生影响, 内分泌治疗也可能引起患者胃肠道等功能的变化, 因此类似的研究尚需完善, 如增加样本量、前瞻性随机对照研究等以进一步观察。目前大多数关于ADT治疗对PCa患者内分泌影响的研究的观察时间大多为12~18个月, 且IHT和CHT两个方案对照研究者也较少。本研究初步认为, IHT较CHT对患者代谢影响相对较小, 因此临床医生在患者符合IHT的适应证时, 可结合患者意愿、身体情况、经济条件等因素优先选择IHT。

## 致谢

本文部分原始数据源于暨南大学2017届泌尿外科专业硕士研究生邱广富在撰写毕业论文《前列腺癌间歇性与持续性内分泌治疗后代谢变化的比较分析》期间收集, 指导教师为谢群教授。在此致以诚挚感谢。

## 参考文献

1. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Urol, 2014, 14: 9.
2. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Gonçalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from

- a randomised phase 3 study by the South European Urological Group[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(2): 232-239.
3. Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy[J]. *Int J Urol*, 2018, 25(1): 45-53.
  4. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland[J]. *Arch Surg*, 1941, 43(2): 209-223.
  5. Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, et al. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(12): 1511-1522.
  6. Goldenberg SL, Bruchofsky N, Gleave ME, et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report[J]. *Urology*, 1995, 45(5): 839-844.
  7. Buhler KR, Santucci RA, Royai RA, et al. Intermittent androgen suppression in the LuCaP 23.12 prostate cancer xenograft model[J]. *Prostate*, 2000, 43(1): 63-70.
  8. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial[J]. *BJU Int*, 2012, 110(9): 1262-1269.
  9. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening[J]. *J Urol*, 2000, 163(2): 503-510.
  10. Tunn UW, Canepa G, Kochanowsky A, et al. Testosterone recovery in the off-treatment time in prostate cancer patients undergoing intermittent androgen deprivation therapy[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2012, 15(3): 296-302.
  11. Rezaei MM, Rezaei MM, Ghoreifi A, et al. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy[J]. *Can Urol Assoc J*, 2016, 10(9/10): E300-E305.
  12. 赵连成, 武阳丰, 周北凡, 等. 不同体重指数和腰围人群的血压均值及高血压患病率调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(6): 471-475.  
ZHAO Liancheng, WU Yangfeng, ZHOU Beifan, et al. Mean level of blood pressure and rate of hypertension among people with different levels of body mass index and waist circumference[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2003, 24(6): 471-475.
  13. Nowicki M, Bryc W, Kokot F. Hormonal regulation of appetite and body mass in patients with advanced prostate cancer treated with combined androgen blockade[J]. *J Endocrinol Invest* 2001, 24(1): 31-36.
  14. Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(1): 57-62.
  15. Bo JJ, Zhang C, Zhang LH, et al. Androgen-deprivation therapy through bilateral orchiectomy: Increased metabolic risks[J]. *Asian J Androl*, 2011, 13(6): 833-837.
  16. 陈振乾, 叶海波, 鲍小招, 等. 中老年男性肥胖与雄激素水平低下的关系[J]. *浙江医学*, 2017, 39(1): 43-45.  
CHEN Zhenqian, YE Haibo, BAO Xiaozhao, et al. Relationship between obesity and androgen levels in middle and old-aged males[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2017, 39(1): 43-45.
  17. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(3): 472-487.
  18. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2003, 104(2): 195-201.
  19. Davis MK, Rajala JL, Tyldesley S, et al. The prevalence of cardiac risk factors in men with localized prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy in British Columbia, Canada[J]. *J Oncol*, 2015, 2015: 820403.
  20. Keating NL, O'Malley A, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen-deprivation therapy for prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4448-4456.
  21. Haring R, Völzke H, Felix SB, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania[J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 2027-2031.
  22. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy[J]. *Cancer*, 2006, 106(3): 581-588.
  23. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer[J]. *Urology*, 2007, 70(6): 1104-1108.

**本文引用:** 韩耕宇, 邱广富, 李华福, 许琛, 谢群. 间歇性和持续性最大限度雄激素阻断治疗对前列腺癌患者代谢的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 1897-1902. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.013

**Cite this article as:** HAN Gengyu, QIU Guangfu, LI Huafu, XU Chen, XIE Qun. Effect of intermittent and continuous maximum androgen blockade on metabolic in patients with prostate cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(9): 1897-1902. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.013