

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.043

◇ 药物与临床 ◇

川芎嗪联合顺铂对老年肺癌病人基质细胞衍生因子-1、 凋亡抑制蛋白因子与基质金属蛋白酶表达的影响

王定勇¹, 邓斌¹, 邓英国¹, 曹莉¹, 宋珊²作者单位:¹攀钢集团总医院密地院区呼吸内科, 四川 攀枝花 617000;²川北医学院附属医院呼吸内科, 四川 南充 637000

摘要:目的 探究川芎嗪联合顺铂对老年病人(SDF-1)、凋亡抑制蛋白因子(Livin)、基质金属蛋白酶(MMPs)表达的影响。方法 选取2016年6月至2018年6月攀钢集团总医院密地院区收治的老年肺癌病人140例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各70例。对照组采用NP化疗方案,观察组在对照组基础上联合使用川芎嗪。比较两组治疗效果、生活质量、SDF-1、Livin α 、Livin β 、MMP-2、MMP-9水平。结果 两组治疗有效率比较,差异无统计学意义[32(45.7%)比43(61.4%), $\chi^2 = 3.475$, $P = 0.062$];观察组生活质量评分高于对照组[(23.46 $\pm$ 4.21)分比(14.19 $\pm$ 3.32)分, $t = 14.466$, $P = 0.000$];观察组SDF-1、Livin α 、Livin β 、MMP-2、MMP-9等均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组[40(57.1%)比51(72.9%), $\chi^2 = 4.272$, $P = 0.039$]。结论 川芎嗪联合顺铂治疗老年肺癌病人能够降低肿瘤组织SDF-1、Livin、MMPs表达,提高临床疗效,有助于提高病人生活质量,降低不良反应的发生。

关键词: 肺肿瘤/药物疗法; 川芎嗪; 顺铂; 基质细胞衍生因子-1; 凋亡抑制蛋白因子; 基质金属蛋白酶

Effect of tetramethylpyrazine and cisplatin on expression of SDF-1, Livin and matrix metalloproteinase in elderly patients with lung cancer

WANG Dingyong¹, DENG Bin¹, DENG Yingguo¹, CAO Li¹, SONG Shan²

Author Affiliations: ¹Department of Respiratory Medicine, Pangang Group Hospital Area, Panzhihua, Sichuan 617000, China; ²Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ligustrazine combined with cisplatin on the expression of SDF-1, Livin and MMPs in elderly patients. **Methods** A total of 140 elderly patients with lung cancer who were admitted to Pangang Group Hospital Area from June 2016 to June 2018 were included in this study. The patients were assigned into the observation group and the control group by random number table method, with 70 cases in each group. Patients in the control group were treated with NP chemotherapy, and patients in the observation group were combined with tetramethylpyrazine on the basis of the control group. The treatment effects, quality of life, SDF-1, Livin α , Livin β , MMP-2, and MMP-9 levels were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the treatment efficacy between the two groups [(32(45.7%) vs. 43(61.4%), $\chi^2 = 3.475$, $P = 0.062$)]; the quality of life score in the observation group was higher than that in the control group [(23.46 $\pm$ 4.21) vs. (14.19 $\pm$ 3.32), $t = 14.466$, $P = 0.000$]; SDF-1, Livin α , Livin β , MMP-2, and MMP-9 in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions was lower in the observation group than in the control group [40(57.1%) vs. 51(72.9%), $\chi^2 = 4.272$, $P = 0.039$]. **Conclusion** Tetramethylpyrazine combined with cisplatin can reduce the expression of SDF-1, Livin and MMPs in elderly patients with lung cancer, improve the clinical effect, help to improve the quality of life and reduce the occurrence of adverse reactions.

Key words: Lung neoplasms/drug therapy; Tetramethylpyrazine; Cisplatin; SDF-1; Livin; MMPs

肺癌是一种发病率和死亡率较高的疾病,随着人口老龄化,老年肺癌的发病率呈上升趋势^[1-2]。化疗是治疗老年肺癌常用的方法,能够有效杀灭肿瘤细胞,延长病人生命。顺铂是临床中应用较多的化

疗药物,对肺腺癌、肺鳞癌具有良好的杀灭效果^[3]。川芎嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)是川芎中的有效成分,相关研究显示,川芎嗪对肿瘤血管的生长具有抑制作用,具有抗肿瘤作用^[4]。凋亡抑制蛋白因

子(Livin)具有抑制细胞凋亡的作用,在肿瘤组织中表达量较高^[5]。基质细胞衍生因子-1(Stromal cell derived factor-1,SDF-1)是趋化因子蛋白家族成员之一,参与肿瘤细胞的转移^[6]。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases,MMPs)能够降解细胞外基质中的蛋白成分,在肿瘤细胞的转移过程中发挥重要作用^[7]。本次研究探索川芎嗪联合顺铂治疗老年肺癌的临床效果以及对SDF-1、Livin、MMPs等的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取攀钢集团总医院密地院区2016年6月至2018年6月收治的老年肺癌病人140例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各70例。两组病人性别、年龄、病理类型、疾病分期、体质指数等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 排纳标准 纳入标准:①符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》中原发性肺癌的诊断标准^[8];②年龄范围为60~80岁;③对本次研究知情同意。排除标准:①伴随心、脑、肾等重要脏器功能衰竭;②对本次研究所用药物过敏;③生存预期不足3个月;④治疗依从性差,不能完成治疗疗程。

1.3 治疗方法 对照组采用传统的NP化疗方案:重酒石酸长春瑞滨注射液(德国 Pierre Fabre Medicament,注册证号H20080497)25~30 mg/m²,静脉滴注,1次/周;顺铂注射液(澳大利亚 Hospira Australia Pty Ltd,注册证号H20090521)120 mg/m²,治疗首日及第29天静脉滴注,每4周为1个治疗周期,共进行4个周期治疗。观察组在对照组基础上联合使用盐酸川芎嗪氯化钠注射液(珠海联邦制药股份有

限公司中山分公司,生产批号:H20020608),静脉注射,每天1次,每次80 mg。两组病人首次接受化疗前7 d均每天1次肌肉注射维生素B₁₂ 1 000 mg,并口服叶酸400 mg,每天1次。化疗期间检测病人一般生命体征、肝肾功能、血常规等指标,检测病人不良反应的发生,并进行对症治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价 病人接受化疗4个周期后根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估治疗效果^[9]:完全缓解(CR):肿瘤完全消失,部分缓解(PR):肿瘤较治疗前缩小50%以上,疾病稳定(SD):肿瘤治疗后减少超过25%不超过50%,疾病进展(PD):治疗后肿瘤增大25%及以上或有新病灶出现。SD、PR病人视为治疗有效。

1.4.2 生活质量 治疗前和治疗后对病人采用肺癌病人生活质量量表QLQ-LC13进行生活质量评估,评估内容包括肺癌临床症状以及治疗后不良反应等13项内容,根据量表规则计算得分。

1.4.3 肺癌组织SDF-1、Livin和MMPs表达 治疗前和治疗后采集所有病人肺癌组织,TRIZOL法提取肺癌组织总RNA,采用cDNA合成试剂盒(roche)将mRNA逆转录成cDNA,采用实时荧光定量PCR仪检测SDF-1、Livin α 、Livin β 、MMP-2和MMP-9 mRNA表达情况,CT值以GAPDH作为内参进行校准。内参GAPDH及目的基因SDF-1、Livin α 、Livin β 、MMP-2和MMP-9引物序列及聚合酶链式反应(PCR)条件见表2。

1.4.4 不良反应 监测两组病人转氨酶升高,转氨酶升高,血小板、白细胞下降,消化道症状,皮疹等发生情况。

1.5 统计学方法 所有数据均采用SPSS 20.0统计

表1 老年肺癌140例观察组和对照组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病例分型/例(%)				疾病分期/例(%)		
		男	女		腺癌	鳞癌	小细胞肺癌	大细胞或未定型癌	I~II	III	IV
对照组	70	37	33	68.3 $\pm$ 8.1	33(47.1)	21(30.0)	8(11.4)	8(11.4)	35(50.0)	23(32.9)	12(17.1)
观察组	70	39	31	67.7 $\pm$ 7.9	31(44.3)	23(32.9)	9(12.9)	7(10.0)	33(47.1)	26(37.1)	11(15.7)
$\chi^2(t)$ 值		0.532		(0.518)		0.284			0.293		
P值		0.466		0.303		0.964			0.867		

表2 肺癌组织聚合酶链式反应(PCR)引物列表

基因	正向	反向
Livin α	5'-TCCACAGTGTGCAGGAGACT-3'	5'-ACGGCACAAAGACGATGGAC-3'
Livin β	5'-TCCACAGTGTGCAGGAGACT-3'	5'-ACGGCACAAAGACGATGGAC-3'
SDF-1	5'-CGATTCTTCGAAAGCCATGT-3'	5'-CACTTGTCTGTTGTTCTTCTTCAG-3'
MMP-2	5'-FTATTTFATFFCATCFCTCA-3'	5'-CATTCCTGCGAAAGAACACA-3'
MMP-9	5'-CTTGCAATAAGGACGACGTGA-3'	5'-CAGAGAATCGCCAGTACTTC-3'
GAPDH	5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3'	5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'

注:Livin为凋亡抑制蛋白因子,SDF-1为基质细胞衍生因子-1,MMPs为基质金属蛋白酶

软件分析,计数资料以例和百分数(%)表示,组间对比分析采用 χ^2 检验进行;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据均符合正态分布,组间对比分析采用独立样本 t 检验。等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 所有病人均完成4个周期以上治疗,对照组临床总有效率为45.7%,观察组临床总有效率为61.4%,两组治疗有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 老年肺癌140例观察组和对照组治疗效果比较/例(%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	70	0(0.0)	32(45.7)	24(34.3)	14(20.0)	32(45.7)
观察组	70	2(2.9)	41(58.6)	18(25.7)	9(12.9)	43(61.4) ^a

注:CR为完全缓解,PR为部分缓解,SD为疾病稳定,PD为疾病进展;两组比较,^a $\chi^2=3.475$, $P=0.062$

2.2 两组治疗前后生活质量评分比较 治疗前两组生活质量评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组生活质量评分均高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组生活质量评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 老年肺癌140例两组治疗前后QLQ-LC13量表评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	70	12.08 $\pm$ 2.31	14.19 $\pm$ 3.32	4.365	0.000
观察组	70	11.86 $\pm$ 2.45	23.46 $\pm$ 4.21	19.925	0.000
t 值		0.547	14.466		
P 值		0.586	0.000		

2.3 两组治疗前后肺癌组织SDF-1、Livin和MMPs表达比较 治疗前两组SDF-1、Livin α 、Livin β 、MMP-2、MMP-9比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组各项指标均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组各项指标均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.4 两组不良反应发生率比较 观察组40(57.1%)例出现不良反应,对照组51(72.9%)例出现不良反应,观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.272$, $P=0.039$)。见表6。

3 讨论

肺癌是一种高发病率和死亡率的疾病,随着老龄化的发展,老年肺癌发病率呈上升趋势。老年肺癌病人体质较弱,疾病恶性程度较高,并且易出现复发及转移。目前治疗老年肺癌主要目的是控制

表5 老年肺癌140例两组治疗前后肺癌组织SDF-1、livin和MMPs表达比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	对照组($n=70$)	观察组($n=70$)	t 值	P 值
SDF-1				
治疗前	0.982 $\pm$ 0.563	0.977 $\pm$ 0.516	0.055	0.956
治疗后	0.864 $\pm$ 0.424 ^a	0.727 $\pm$ 0.438 ^a	1.880	0.031
Livin α				
治疗前	0.221 $\pm$ 0.202	0.214 $\pm$ 0.187	0.213	0.416
治疗后	0.184 $\pm$ 0.135 ^a	0.137 $\pm$ 0.126 ^a	2.129	0.017
Livin β				
治疗前	0.153 $\pm$ 0.117	0.146 $\pm$ 0.120	0.349	0.364
治疗后	0.122 $\pm$ 0.108 ^a	0.098 $\pm$ 0.091 ^a	1.422	0.157
MMP-2				
治疗前	1.648 $\pm$ 0.834	1.636 $\pm$ 0.827	0.085	0.466
治疗后	1.458 $\pm$ 0.760 ^a	1.234 $\pm$ 0.715 ^a	1.796	0.037
MMP-9				
治疗前	0.445 $\pm$ 0.106	0.440 $\pm$ 0.112	0.271	0.393
治疗后	0.352 $\pm$ 0.165 ^a	0.281 $\pm$ 0.183 ^a	2.411	0.009

注:与本组治疗前相比,^a $P < 0.05$

表6 老年肺癌140例两组不良反应发生率比较/例(%)

组别	例数	粒细胞减少	恶心呕吐	腹泻	转氨酶升高
对照组	70	11(15.7)	12(17.1)	13(18.6)	15(21.4)
观察组	70	7(10.0)	11(15.7)	9(12.9)	13(18.6)

肿瘤增长,改善病人生活质量,延长生存期^[10]。化疗是目前临床上治疗肺癌的主要方式之一,能够有效控制肿瘤增长,延长病人生存时间,提高病人生活质量。顺铂是治疗肺癌常用的化疗药物,但是老年病人由于身体耐受能力下降,病人接受顺铂治疗容易出现骨髓抑制、神经毒性、消化道症状等不良反应^[11]。川芎嗪是中药川芎的有效成分,具有一定血管活性,多用于治疗心脑血管疾病。研究表明,川芎嗪具有抗炎、抑制肿瘤细胞活性等作用^[12]。本次研究中,对照组病人采用顺铂进行化疗,观察组在对照组基础上联合川芎嗪进行治疗,虽然两组有效率比较差异无统计学意义,但是观察组生活质量评分高于对照组,表明川芎嗪联合顺铂能够明显改善病人症状,提高病人生活质量。对于川芎嗪抗恶性肿瘤的作用,贾秀红等^[13]发现沉默HOXA10基因表达联合川芎嗪可逆转白血病K562/ADR细胞的多药耐药性,刘群轶等^[14]发现川芎嗪可以加强经皮肝穿瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌的疗效,其机制可能与川芎嗪可以改善病人血液流变学水平有关。对于肺癌,朱亚芳等^[15]通过研究证实川芎嗪能够抑制Lewis肺癌移植瘤生长,抑制其血管生成,与顺铂联合可提高化疗效果并改善小鼠生存状态,与本研究结果相符。肿瘤病人大多处于高凝、

低纤溶状态,肿瘤组织周围及肿瘤供血血管内的纤维蛋白沉着及血栓形成阻碍了化疗药物的浸润^[16]。川芎嗪能改善高凝和低纤溶状态,同时增加血清脂蛋白脂酶活性,增加肿瘤组织通透性,使化疗药物更容易渗透,从而增加药物的疗效^[17-19]。

SDF-1是趋化因子蛋白家族成员之一,SDF-1能够与肿瘤细胞表面CXCR4受体结合并促进肿瘤细胞增殖,同时参与肿瘤细胞迁徙、黏附等过程^[20]。本次研究中,两组病人治疗后SDF-1均较治疗前降低,其中观察组明显低于对照组,表明川芎嗪联合顺铂化疗能够降低SDF-1表达,从而对肿瘤细胞的增殖产生抑制作用。Livin是一种抑制凋亡蛋白,在肿瘤组织中表达较多,对肿瘤细胞维持活性具有重要作用^[21]。本次研究中,观察组病人肿瘤组织中Livin α 、Livin β 明显低于对照组,表明川芎嗪能够降低Livin水平,利于化疗药物杀死肿瘤细胞。MMP2和MMP9能够降解胞外基质,在肿瘤组织新生血管的生长、肿瘤细胞的浸润、转移过程中发挥重要作用^[22]。根据相关研究^[23],肿瘤组织中MMP2、MMP9水平明显高于癌旁组织。本次研究中,观察组病人MMP2、MMP9水平明显低于对照组,说明川芎嗪能够降低MMP2、MMP9表达,可能对降低肿瘤细胞转移能力具有积极作用。本次研究中,采用川芎嗪联合顺铂治疗后SDF-1、Livin、MMPs等水平显著下降,分析原因可能为川芎嗪能够提高肿瘤细胞对顺铂的敏感性,增强顺铂杀灭肿瘤细胞的能力,从而对肿瘤细胞的生长具有抑制作用^[24]。另外,本次研究还对病人治疗期间不良反应进行监测,结果显示,观察组病人粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、转氨酶升高等不良反应发生率明显低于对照组,表明川芎嗪能够降低顺铂化疗相关不良反应的发生。

综上所述,川芎嗪联合顺铂治疗老年肺癌病人能够降低肿瘤组织SDF-1、Livin、MMPs表达,提高临床疗效,有助于提高病人生活质量,降低不良反应的发生。

参考文献

- [1] MILLER KD, SIEGEL RL, LIN CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4): 271-289.
- [2] GUO Y, ZENG H, ZHENG R, et al. The association between lung cancer incidence and ambient air pollution in China: a spatiotemporal analysis[J]. Environmental Research, 2016, 144(Pt A): 60-65.
- [3] 杨翠, 王猛, 武超, 等. 保护性自噬对顺铂诱导人乳腺癌MCF-7细胞凋亡的抑制作用探讨[J]. 安徽医药, 2015, 19(1): 152-155.
- [4] 姜宇懋, 王丹巧. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(10): 1364-1370.
- [5] HUANG Q, ZENG Y, LIN H, et al. Transfection with livin and survivin shRNA inhibits the growth and proliferation of non-small cell lung cancer cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(5): 7086-7091.
- [6] STERLACCI W, SAKER S, HUBER B, et al. Expression of the CXCR4 ligand SDF-1/CXCL12 is prognostically important for adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung[J]. Virchows Arch, 2016, 468(4): 463-471.
- [7] 贾玉杰, 崔慧斐. 以MMPs为靶点的抗肿瘤药物研究[J]. 生命的化学, 2017, 37(5): 733-741.
- [8] 王丽. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)解读[J]. 世界临床药物, 2016, 37(7): 433-436.
- [9] 张萍, 艾斌. 实体瘤免疫治疗疗效评价标准[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 848-851.
- [10] 南学莉, 范寿仁, 刘杰. 非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展[J]. 肿瘤, 2016, 36(5): 591-597.
- [11] 张亚娟, 常德, 张健鹏. 肺癌化疗中铂类耐药的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(1): 150-155.
- [12] AI Y, ZHU B, REN C, et al. Discovery of new monocarbonyl ligustrazine-curcumin hybrids for intervention of drug-sensitive and drug-resistant lung cancer[J]. J Med Chem, 2016, 59(5): 1747-1760.
- [13] 贾秀红, 伊英杰, 任秀敏, 等. 沉默HOXA10基因表达联合川芎嗪可逆转K562/ADR细胞的多药耐药性[J]. 肿瘤, 2016, 36(6): 635-643.
- [14] 刘群轶, 余国政, 杨广宁, 等. 川芎嗪联合经皮肝穿瘤内注射碘油吡柔比星治疗中晚期肝癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017(9): 59-61.
- [15] 朱亚芳, 张志华, 张志林, 等. 川芎嗪联合顺铂对Lewis肺癌中Arresten和整合素 $\alpha_1\beta_1$ 及VEGF表达的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(6): 583-587.
- [16] 王亚辉. 肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能及血小板参数变化的临床意义[J]. 中国综合临床, 2016, 32(3): 263-266.
- [17] 方晓玉, 赵珊, 韩雪峰. 川芎嗪注射液对AECOPD合并肺心病患者凝血系统及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(13): 1430-1432.
- [18] 冯艺兰, 蓝兰, 赵晶, 等. 论活血化瘀法治疗恶性肿瘤[J]. 四川中医, 2017, 35(1): 30-32.
- [19] 赵玲俊, 肖青勉, 李佳, 等. 丹参川芎嗪联合化疗对进展期胃癌凝血功能的影响[J]. 军事医学, 2017, 41(2): 157-159.
- [20] 邹芳, 张志华, 张玉妥, 等. 肿瘤相关成纤维细胞通过分泌基质细胞衍生因子1调节肺癌A549细胞的化疗耐药性[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(5): 339-343.
- [21] 史芳涛, 王庆峰. 凋亡抑制蛋白基因Livin及肿瘤转移相关基因在肺癌组织中的表达及其与肺癌临床特征的关系分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(7): 794-797.
- [22] 王志维, 牛玉旭, 林辉. 趋化因子受体9、血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶2、9在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 广西医学, 2016, 38(10): 1377-1380.
- [23] 田胜国, 李作生, 王国臣, 等. BRMS1在肺癌中的表达及其对肺癌细胞侵袭转移的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1667-1670.
- [24] 马方旭, 张秀珑, 张志华, 等. 川芎嗪联合顺铂对肺腺癌小鼠的抑瘤效果及其作用机制[J]. 山东医药, 2017, 57(28): 40-42.

(收稿日期: 2019-06-05, 修回日期: 2019-08-20)